

TITEL_TEXTTEIL

Aus dem Interdisziplinären Medizinischen Zentrum
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Lennartz
Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie
Leiter: Prof. Dr. med. H. Lennartz

Die extrakorporale Lungenunterstützung
beim fortgeschrittenen akuten Lungenversagen:
Der Einfluß der heparinbeschichteten
extrakorporalen Zirkulation
auf den Krankheitsverlauf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Thomas Christian Engel
aus Düsseldorf

Marburg im Juli 1997

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 10. Juli 1997

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med.
Schäfer

Referent: Prof. Dr. med.
Lennartz

Correferent: Prof. Dr. med. von
Wichert

I Inhaltsverzeichnis

- I Inhaltsverzeichnis
- II Abkürzungsverzeichnis

- 1 Einleitung
 - 1.1 Das akute Lungenversagen
 - 1.2 Die Extrakorporale Lungenunterstützung
 - 1.3 Die pathobiochemischen Veränderungen unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation
 - 1.4 Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit
 - 1.5 Aufbau, angewendete Untersuchungen und Auswertung der vorliegenden Arbeit
 - 1.5.1 Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe
 - 1.5.2 Veränderungen klinischer Parameter bei den Patienten der MEDTRONIC-Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation
 - 1.5.3 Vergleichende Untersuchung der überlebenden und der verstorbenen Patienten der Medtronic-Gruppe

- 2 Patienten und Methoden
 - 2.1 Patienten und Ausschlußkriterien
 - 2.2 Untersuchte Parameter
 - 2.2.1 Epidemiologische Parameter
 - 2.2.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 2.2.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 2.2.4 Parameter der maschinellen Ventilation
 - 2.2.5 Extravaskuläres Lungenwasser
 - 2.2.6 Klinisch-chemische Parameter
 - 2.3 Datenverarbeitung

- 3 Ergebnisse

- 3.1 Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.1.1 Epidemiologische Parameter der SCIMED-Gruppe
 - 3.1.2 Epidemiologische Parameter der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.1.3 Vergleichende Untersuchung der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe
- 3.2 Veränderungen klinischer Parameter in der MEDTRONIC-Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation
 - 3.2.1 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 3.2.2 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 3.2.3 Parameter der maschinellen Ventilation
 - 3.2.4 Extravaskuläres Lungenwasser
 - 3.2.5 Klinisch-chemische Parameter<
- 3.3 Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.3.1 Überlebende Patienten der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.3.1.1 Epidemiologische Parameter
 - 3.3.1.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 3.3.1.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 3.3.1.4 Parameter der maschinellen Ventilation
 - 3.3.1.5 Extravaskuläres Lungenwasser
 - 3.3.1.6 Klinisch-chemische Parameter
 - 3.3.2 Verstorbene Patienten der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.3.2.1 Epidemiologische Parameter
 - 3.3.2.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 3.3.2.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 3.3.2.4 Parameter der maschinellen Ventilation
 - 3.3.2.5 Extravaskuläres Lungenwasser

- 3.3.2.6 Klinisch-chemische Parameter
- 3.3.3 Vergleichen de Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe
 - 3.3.3.1 Vergleich der epidemiologische Parameter
 - 3.3.3.2 Vergleich der Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 3.3.3.3 Vergleich der Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 3.3.3.4 Vergleich der Parameter der maschinellen Ventilation
 - 3.3.3.5 Vergleich des extravaskulären Lungenwassergehaltes
 - 3.3.3.6 Vergleich der Klinisch-chemischen Parameter
- 4 Diskussion
 - 4.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnittes
 - 4.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnittes
 - 4.2.1 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 4.2.2 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 4.2.3 Extravaskuläres Lungen wasser
 - 4.2.4 Klinisch-chemische Parameter
 - 4.3 Ergebnisse des dritten Studienabschnittes
 - 4.3.1 Epidemiologische Parameter
 - 4.3.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
 - 4.3.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge
 - 4.3.4 Extravaskuläres Lungenwasser
 - 4.3.5 Klinisch-chemische Parameter
 - 4.4 Konsequenzen für das Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung
- 5 Zusammenfassung
- 6 Literaturverzeichnis

7	<u>Anhang</u>
7.1	Tabellenverzeichnis
7.2	Abbildungsverzeichnis
7.3	Formelverzeichnis
8	<u>Lebenslauf</u>
9	<u>Verzeichnis meiner akademischen Lehrer</u>
10	<u>Danksagung</u>
11	<u>Ehrenwörtliche Erklärung</u>

II Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Arteriolo - alveoläre Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AMV	Atemminutenvolumen
AP	Systemarterieller Blutdruck
ARDS	Akutes Lungenversagen des Erwachsenen
BSA	Körperoberfläche
CVP	Zentraler Venendruck
CI	Herzindex
CO	Herzzeitvolumen
DIA	Diastolisch
ECCO ₂ -R-LFPPV	Extrakorporale Kohlendioxid - Elimination mit niederfrequenter Überdruckbeatmung
ECLA	Extrakorporale Lungenunterstützung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EEP	Endexpiratorischer Beatmungsdruck
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hg	chemisches Symbol für Quecksilber
HR	Herzfrequenz
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
NA-Dosis	Noradrenalinosis
OI	Oxygenierungsindex
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAO ₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Blutdruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck
PIP	Beatmungsspitzendruck

TITEL_TEXTTEIL

PVR	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
QA	Quartilabstand
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
SD	Standardabweichung
SVR	Systemarterieller Gefäßwiderstand
SYS	Systolisch
TLC	Totale Lungencompliance

Sehr geehrte(r) Leser(in),

ich möchte Ihnen eine kurze Anleitung zur Nutzung des vorliegenden HTML- (HyperText Markup Language) - Dokumentes geben.

Die ursprünglich als WORD®-Datei vorliegende Dissertation wurde von mir in ein Dokument im HTML-Format umgewandelt. Dies ermöglicht es Ihnen, das Dokument mit jedem HTML-fähigen Browser darzustellen (z. B. Netscape Navigator® ab Version 2.0 oder Microsoft Internet Explorer® ab Version 3.0). Die in der Arbeit enthaltenen Grafiken werden im GIF-Format dargestellt. Audio oder Video-Sequenzen sind in der Arbeit nicht enthalten.

Das Ursprungsdokument wurde zur besseren Lesbarkeit in einzelne Kapitel (Dateien) unterteilt. Sie sollten sich zur einfacheren Orientierung zunächst im Inhaltsverzeichnis der Arbeit einen Überblick verschaffen. Der Wechsel zwischen den einzelnen Kapiteln erfolgt durch einfachen Mausklick auf die unterstrichenen Verbindungen (Links) oder eines der Symbole in der Kopfzeile.

Bitte wählen Sie eine der folgenden Optionen

- Titel
- Inhaltsverzeichnis
- Zur ersten Textseite

R> Ich hoffe, daß diese Form der wissenschaftlichen Publikation Ihnen das Lesen der Arbeit erleichtert und würde mich über Ihre Resonanz freuen.

Marburg im Juli 1997 Dr. med. Thomas Engel

Kapitel 1

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>
1.1	<u>Das akute Lungenversagen</u>
1.2	<u>Die Extrakorporale Lungenunterstützung</u>
1.3	<u>Die pathobiochemischen Veränderungen unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation</u>
1.4	<u>Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit</u>
1.5	<u>Aufbau, angewendete Untersuchungen und Auswertung der vorliegenden Arbeit</u>
1.5.1	<u>Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC- Gruppe</u>
1.5.2	<u>Veränderungen klinischer Parameter bei den Patienten der MEDTRONIC-Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation</u>
1.5.3	<u>Vergleichende Untersuchung der überlebenden und der verstorbenen Patienten der Medtronic-Gruppe</u>

1 Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen

Das fortgeschrittene akute Lungenversagen des Erwachsenen (Adult Respiratory Distress Syndrome, im Folgenden kurz "ARDS" genannt) stellt auch dreißig Jahre nach seiner Erstbeschreibung ein schwieriges Problem in der Intensivmedizin dar. [31]

Ashbaugh et al. [3] definieren 1967 dieses Krankheitsbild als eine auch unter Beatmungstherapie progredient verlaufende respiratorische Insuffizienz mit

schwerer Dyspnoe, Tachypnoe, sauerstoffrefraktärer Zyanose, reduzierter Lungencompliance und diffusen alveolären Infiltrationen im Röntgenbild des Thorax.

Je nach Ausmaß der pulmonalen Funktionseinschränkung wird das ARDS in verschiedene Stadien unterteilt. Die im Folgenden benutzte Einteilung nach Morel et al. [52] aus dem Jahr 1985 unterscheidet anhand der arteriolo-alveolären Sauerstoffpartialdruckdifferenz, der totalen Lungencompliance, des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes und des Röntgenbefundes der Lunge vier Stadien des ARDS (siehe Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1 Schweregradeinteilung des ARDS nach MOREL

Die Schweregrade des ARDS werden anhand des Thoraxröntgenbildes, der arterioloalveolären Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$), der totalen Lungencompliance (TLC) und des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks (PAP_{MN}) unterteilt				
ARDS-Stadium	I	II	III	IV
Röntgenbild des Thorax	Geringes interstitielles Ödem	Ausgeprägtes interstitielles Ödem	Vereinzelte fleckförmige Infiltrate	Flächenhaft ausgedehnte Infiltrate
$AaDO_2$ (mm Hg)	300 - 375	375 - 450	450 - 525	> 525
TLC (ml/cm H_2O)	70 - 80	50 - 70	30 - 50	< 30
PAP_{MN} (mm Hg)	20 - 25	25 - 30	30 - 35	> 35

Die Erkrankung ist eine unspezifische Reaktion der Lunge auf unterschiedliche Noxen. Neben primär pulmonalen Auslösern, wie traumatischen, inhalativen oder infektiösen Noxen, können insbesondere Systemerkrankungen ein Lungenversagen nach sich ziehen (siehe Tabelle 1.2). [5,16,55]

Tabelle 1.2 Verschiedene Auslöser eines ARDS

Die Auslöser des ARDS lassen sich unterteilen in Noxen, die primär über den Alveolarraum oder primär über den Intravasalraum das Lungenparenchym erreichen.	
Primär hämatogene Ursachen	Primär pulmonale Ursachen

Sepsis, Bakteriämie, Endotoxinämie	Bakterielle, virale, atypische Pneumonie
Polytraumatisierung	Thorax- und Lungenkontusion
Schädel-Hirn-Trauma	Lungenembolie
Immunsuppression	Aspiration
Intoxikationen	Inhalationstrauma
Akute Pankre atitis	Beatmungstrauma
Verbrauchskoagulopathie	Hohe inspiratorische O2-Konzentration
Operation mit extracorporaler Zirkulation	Surfactantmangel
Verbrennungskrankheit	Beinaheertrinken

Typischerweise kann der Verlauf des ARDS in drei Stadien unterteilt werden. Im Initialstadium, oft schon wenige Stunden nach Einsetzen der pulmonalen Schädigung, kommt es zu einer Aggregation polymorphkerniger Granulozyten und der Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren. [62] In der Folge steigen der pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand und die Kapillarpermeabilität an. Morphologisch findet sich eine Schwellung der kapillären Endothelzellen. [61] Charakteristisch für dieses Stadium ist das proteinreiche nichtkardiogene pulmonale Ödem und die Zunahme des extravaskulären Lungenwassers. [29] Das Exsudationsstadium des ARDS ist durch eine zunehmende Schädigung der Lungenstruktur infolge der ablaufenden Entzündungsvorgänge gekennzeichnet. Das Kapillarleck, die erhöhte Filtrationskapazität und eine gestörte oder überlastete pulmonale Lymphdrainage führen zu einem progredienten interstitiellen Permeabilitätsödem, das in ein alveoläres ödem übergeht. Die Zerstörung des Surfactant durch das intraalveoläre Ödem führt zum Kollaps betroffener Alveolarbezirke. [53] Diese Atelektasen bewirken eine Zunahme des intrapulmonalen Rechts-Links-Shuntes, während die funktionelle Residualkapazität und die Lungencompliance abnehmen. Eine sich daraus entwickelnde Hypoxämie kann nur noch mit angepaßter mechanischer Beatmung und einer Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration behandelt werden. [3]

Im Proliferationsstadium bewirkt die Ausbildung von kapillären Mikrothromben, die Ablagerung von Kollagen und die Migration von Makrophagen und Granulozyten ins Interstitium der Lunge eine zunehmende Fibrosierung. Es entsteht das für das Spätstadium des ARDS typische Bild der intraalveolär gelegenen hyalinen Membranen. [43] Gekennzeichnet ist der weitere Verlauf durch das Eintreten septischer Komplikationen und ein hypoxämisch bedingtes Versagen weiterer Organsysteme, insbesondere von Nieren, Leber sowie Herz und Kreislauf.

Letztendlich besteht nach wie vor Unklarheit über die der Erkrankung zugrundeliegenden pathobiochemischen Ursachen. Verschiedene Mediatorensysteme, zelluläre Blutbestandteile und toxische Sauerstoffradikale sind als auslösende oder die Krankheit unterhaltende Faktoren untersucht worden. Ob aber dem Gerinnungssystem, dem Komplementsystem, den Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure oder den neutrophilen Granulozyten die Schlüsselrolle bei der Entstehung des ARDS zukommt, wird bisher mit keiner Theorie schlüssig belegt. [32]

Die Prognose des ARDS ist abhängig vom Stadium und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Mortalitätszahlen schwanken je nach Untersucher und Therapiekonzept zwischen 40% und 80%. [1,2,42,66] Eine multizentrische europäische Studie hat bei Formen des fortgeschrittenen ARDS mit einem arteriellen

Sauerstoffpartialdruck unter 75 mm Hg, einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt größer als 50 Prozent und einem positiven endexpiratorischen Beatmungsdruck von fünf Millibar oder mehr eine Mortalität von 69 % gefunden. Leichtere Formen des ARDS zeigen eine Mortalitätsrate von 39 %. [13] Eine neuere Metaanalyse von mehr als einhundert klinischen Studien aus den Jahren 1967 bis 1994 erbringt eine über den gesamten Zeitraum fast unveränderte Mortalitätsrate des ARDS in Höhe von 53 %. [38]

1.2 Die Extrakorporale Lungenunterstützung

Eine Ursache der hohen Letalität des ARDS ist neben Hypoxie und sepsisbedingter Insuffizienz weiterer Organsysteme eine fortschreitende Schädigung des Lungengewebes durch die maschinelle Beatmung. Auch die Entwicklung moderner Respiratoren und neuer Beatmungskonzepte kann nicht immer die Progredienz der Erkrankung aufhalten. [12,40,59]

Einen Ausweg aus diesem Dilemma bietet das Konzept der Extrakorporalen Lungenunterstützung (ECLA). Unabhängig voneinander beschreiben Schulte et al. [63] sowie Hill et al. [22] 1972 die erfolgreiche Anwendung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit einem ARDS. Eine in den siebziger Jahren von Zapol et al. [68] durchgeführte randomisierte Multicenter-Studie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung erbringt bei einer Letalität von 90 % jedoch keinen Vorteil des Verfahrens gegenüber der konventionellen maschinellen Beatmung. In den folgenden Jahren wird die ECMO-Therapie beim ARDS des Erwachsenen nur sporadisch eingesetzt.

Erst Untersuchungen von Kolobow et al. [36] lenken erneut das Interesse auf die Extrakorporale Lungenunterstützung. Er beschreibt in einer tierexperimentellen Studie das Konzept einer veno-venösen extrakorporalen Kohlendioxid-Elimination mit niederfrequenter überdruckbeatmung (ECCO2-R-LFPPV). Während das im Stoffwechsel anfallende Kohlendioxid über eine extrakorporal perfundierte Membranlung eliminiert wird, erfolgt die Oxygenierung des Organismus über eine kontinuierliche intratracheale Sauerstoffzufuhr (Apnoische Oxygenierung).

Gattinoni et al. [18] setzen das Konzept Kolobows erstmals 1980 erfolgreich bei Patienten mit einem fortgeschrittenen ARDS des Stadium IV nach Morel ein. In den folgenden Jahren übernehmen Zentren weltweit das Verfahren mit Erfolg. Die Überlebensraten der mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelten Patienten liegen zum Zeitpunkt der Untersuchung auch beim fortgeschrittenen ARDS, unabhängig vom Behandlungszentrum, bei über fünfzig Prozent. [39,40,58]

1.3 Die pathobiochemischen Veränderungen unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation

Im Rahmen des ARDS findet sich eine Aktivitätssteigerung des Komplementsystems. Die daraus resultierende Stimulation und Aggregation polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten in der Lungenstrombahn und die Freisetzung der Elastase führt zur Aktivierung weiterer Entzündungsmediatoren, die den Pathomechanismus des ARDS unterhalten. [60,61]

Müller et al. [56] und Gardinali et al. [17] zeigen, daß durch den Einsatz der Extrakorporalen Lungenunterstützung die bereits erhöhten Konzentrationen der Komplementspaltprodukte C3a und C5a signifikant ansteigen. Innerhalb von vierundzwanzig bis achtundvierzig Stunden fallen die Werte jedoch wieder in den Bereich der Ausgangskonzentrationen ab. Diese Ergebnisse werden durch Untersuchungen an kardiochirurgischen Patienten bestätigt. Der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation führt zu einer Zunahme der Komplementaktivität. [41,51] Schäden des Gefäßendothels nach extrakorporaler Zirkulation sind auf eine erhöhte C3a-Konzentration zurückzuführen. [48]

Abhängig von der Art des eingesetzten Oxygenators und der Oberflächenbehandlung findet sich eine verschieden stark ausgeprägte Aktivitätszunahme des Komplementsystems. Ein Kapillar-Oxygenator aus Polypropylen führt in-vivo zu einer signifikant geringeren Aktivitätszunahme des Komplementsystems als ein Platten-Oxygenator aus Silikon. [19] Eine weitere Reduktion der Komplementaktivierung ist durch die Oberflächenbeschichtung der Komponenten der extrakorporalen Zirkulation mit Heparin zu erreichen. Die Beschichtung mit kovalent gebundenem Heparin führt in mehreren Untersuchungen zu einer deutlich reduzierten Aktivitätszunahme des Komplementsystems. [30,37]

1.4 Gegenstand und Ziel der vorliegenden Arbeit

Die Extrakorporale Lungenunterstützung wird in Marburg seit 1984 klinisch eingesetzt. Seit 1989 wird statt des von Kolobow entwickelten unbeschichteten Silikon-Membran-Oxygenators (Firma Scimed®, Maple Grove, USA) ein mit kovalent gebundenem Heparin beschichteter mikroporöser Hohlfaser-Kapillar-Oxygenator aus Polypropylen (Firma Medtronic®, Minneapolis, USA) in den extrakorporalen Kreislauf integriert. [9] Vorteile des Kapillar-Oxygenators sind die bessere Gasaustauschleistung bei verminderter Oberfläche des extrakorporalen Systems, die Möglichkeit einer

kovalenten Bindung von Heparin an die Oberfläche des Oxygenators, eine Reduktion der erforderlichen Antikoagulationdosis und damit des Blutverlustes und die technische Vereinfachung in der Anwendung. [32,47]

Die Vorteile des heparinbeschichteten Kapillaroxygenators werden durch die Notwendigkeit erkauft, den gesamten extrakorporalen Kreislauf im Laufe der Behandlung in unregelmäßigen Zeitabständen zu erneuern. Gründe für diese Wechsel sind zunehmende Plasmaverluste aus den Oxygenatoren, die Abnahme der Sauerstoff- oder Kohlendioxidtransferraten oder eine Gerinnungsaktivierung durch die extrakorporale Zirkulation. Nach Anschluß eines Patienten an ein neues extrakorporales System sind Veränderungen der Hämodynamik, des pulmonalen Gasaustausches und verschiedener klinisch-chemischer Parameter zu beobachten.

Der Einsatz eines mit kovalent gebundenem Heparin beschichteten extrakorporalen Systems und eines Kapillaroxygenators aus Polypropyl en müßte einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf haben. Bisher ist nicht untersucht worden, ob die erforderlichen Wechsel des heparinbeschichteten extrakorporalen Systems und die damit erneut verstärkte Komplementaktivierung einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf haben.

Ziel der Studie ist die Beschreibung und
Quantifizierung des Einflusses der
heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation
auf den Krankheitsverlauf des fortgeschrittenen
ARDS.

1.5 Aufbau, angewendete Untersuchungen und Auswertung der vorliegenden Arbeit

Um den Einfluß der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation auf den Krankheitsverlauf des fortgeschrittenen ARDS zu beurteilen, wurde die Untersuchung in drei Abschnitte gegliedert.

1.5.1 Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe

Der erste Studienabschnitt verglich zwei Patientengruppen, die wegen eines fortgeschrittenen ARDS des Stadium III bis IV nach Morel mit dem Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelt wurden. Eine Gruppe von

fünfundsechzig Patienten ("SCIMED-Gruppe") wurde in den Jahren 1984 bis 1989 mit einem unbeschichteten extrakorporalen System und Plattenoxygenatoren aus Silikon (Firma Scimed®, Maple Grove, USA) behandelt. Eine zweite Gruppe von fünfundsechzig Patienten ("MEDTRONIC-Gruppe") wurde in den Jahren 1990 bis 1995 mit einem heparinbeschichteten extrakorporalen System und Kapillaroxygenatoren aus Polypropylen (Firma Medtronic®, Minneapolis, USA) behandelt. Für den Vergleich der Gruppen wurden demographische, epidemiologische und pulmonale Parameter vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung erfaßt. Zusätzlich wurde die Dauer der verschiedenen Behandlungsabschnitte sowie der Behandlungserfolg erfaßt. Alle Parameter wurden mit Hilfe statistischer Testverfahren auf Unterschiede überprüft.

1.5.2 Veränderungen klinischer Parameter bei den Patienten der MEDTRONIC-Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation

Der zweite Studienabschnitt untersuchte klinisch faßbare Veränderungen, die aus dem Kontakt des Blutes der behandelten Patienten mit der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation resultierten. Als Untersuchungszeitpunkt wurde der jeweils erste Wechsel eines heparinbeschichteten extrakorporalen Systems in der "MEDTRONIC-Gruppe" gewählt. Die Untersuchung war als Beobachtungsstudie angelegt. Die Beobachtungsdauer umfaßte den Zeitraum unmittelbar vor und bis vierundzwanzig Stunden nach dem erstmaligen Wechsel der extrakorporalen Zirkulation. Es wurden Parameter der Herz- und Kreislauffunktion und der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge, das extravaskuläre Lungenwasser und klinisch-chemische Parameter erfaßt. Die verschiedenen Parameter wurden vor dem Wechsel sowie eine Stunde, sechs Stunden und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des Systems der extrakorporalen Zirkulation erhoben. Die nach dem Wechsel des Systems auftretenden Veränderungen wurden mit Hilfe statistischer Testverfahren mit den vorher erhobenen Meßgrößen verglichen.

1.5.3 Vergleichende Untersuchung der überlebenden und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe

In einem dritten Teil der Untersuchung wurden die beiden Untergruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" untersucht und miteinander verglichen. Als Kriterien für den Vergleich der

beiden Untergruppen dienten die im ersten Studienabschnitt erfaßten demographischen, epidemiologischen und pulmonalen Parameter. Zusätzlich wurde die Dauer der einzelnen Behandlungsabschnitte mit Hilfe statistischer Testverfahren auf Unterschiede überprüft.

Die Auswirkungen des Systemwechsels innerhalb der beiden Gruppen auf die im zweiten Studienabschnitt erhobenen Parameter wurden ebenfalls mit Hilfe statistischer Testverfahren analysiert. Zusätzlich wurden die beiden Untergruppen miteinander verglichen und die Daten mit statistischen Tests auf Unterschiede überprüft.

Kapitel 2

Inhaltsverzeichnis

2	<u>Patienten und Methoden</u>
2.1	<u>Patienten und Ausschlußkriterien</u>
2.2	<u>Untersuchte Parameter</u>
2.2.1	<u>Epidemiologische Parameter</u>
2.2.2	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
2.2.3	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
2.2.4	<u>Parameter der maschinellen Ventilation</u>
2.2.5	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
2.2.6	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
2.3	<u>Datenverarbeitung</u>

2 Patienten und Methoden

Nach Zustimmung der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung der Philipps-Universität Marburg wurde diese Studie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in den Jahren 1994 bis 1995 durchgeführt.

2.1 Patienten und Ausschlußkriterien

Die "SCIMED-Gruppe" umfaßte Patienten, die von 1984 bis 1989 aufgrund eines fortgeschrittenen ARDS des Stadium III oder IV nach Morel mit der Extracorporalen Lungenunterstützung behandelt wurden. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten mit einem unbeschichteten extracorporalen System und Oxygenatoren aus Silikon (Firma Scimed®, Maple Grove, USA) behandelt. Die "MEDTRONIC-Gruppe" umfaßte Patienten, die von Januar 1990 bis März 1995 aufgrund eines fortgeschrittenen ARDS des Stadium III oder IV nach Morel mit der Extracorporalen Lungenunterstützung behandelt wurden. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten mit einem mit kovalent gebundenem Heparin beschichteten extracorporalen System (Bioactive Surface®, Firma

Carmeda®, Stockholm, Schweden) und Kapillaroxygenatoren aus Polypropylen (Firma Medtronic®, Minneapolis, USA) behandelt. Innerhalb der Gruppe muß zwischen den von Januar 1990 bis März 1994 retrospektiv untersuchten Patienten und den von März 1994 bis März 1995 prospektiv untersuchten Patienten unterschieden werden.

Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" mit einem Herzkreislaufstillstand und Reanimation während oder innerhalb von vierundzwanzig Stunden nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation wurden nicht in den zweiten und dritten Abschnitt der Studie aufgenommen. Ebenfalls wurden Patienten mit einem erneuten Wechsel innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden nach dem ersten Wechsel des extrakorporalen Systems von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

2.2 Untersuchte Parameter

2.2.1 Epidemiologische Parameter

In beiden Patientengruppen wurden verschiedene epidemiologische Parameter erhoben (siehe Tabelle 2.1). Die Daten zu Ätiologie, Erkrankungsbeginn und Vorbehandlungsdauer stammten aus den Unterlagen der verlegenden Kliniken oder aus fremdanamnestischen Angaben.

Körpergröße und Körpergewicht wurden erfragt, die Körperoberfläche (BSA) nach der Formel von Dubois [27] errechnet. Alle weiteren Behandlungsdaten waren aus den Patientenunterlagen ersichtlich.

Der Behandlungserfolg wurde anhand der Parameter "Dekonnektion von der Extrakorporalen Lungenunterstützung" und "Verlegung des Patienten" gemessen. Alle Patienten, die erfolgreich von der Extrakorporalen Lungenunterstützung dekonnectiert werden konnten, wurden als Responder des Verfahrens gewertet. Alle anderen Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. Als überlebende (Survivor) galten alle Patienten, die nach Beendigung der Extrakorporalen Lungenunterstützung erfolgreich vom Respirator entwöhnt und bei adäquater Spontanatmung unter Raumluft in das Heimatkrankenhaus zurückverlegt wurden. Alle Patienten, die während oder nach der Extrakorporalen Lungenunterstützung verstarben, wurden hinsichtlich des Behandlungserfolges als Verstorbene (Non-Survivor) bewertet.

Tabelle 2.1 Epidemiologische Parameter

In beiden Patientengruppen wurden allgemeine und krankheitsspezifische epidemiologische Parameter erhoben.	
	Vorbeatmungsdauer

Alter bei Erkrankungsbeginn	
Geschlecht	Behandlungsdauer mit der ECLA
Körpergröße	Nachbeatmungsdauer
Körpergewicht	Gesamtbeatmungsdauer
Ätiologie des ARDS	Behandlungsergebnis

2.2.2 Parameter der Herz und Kreislau ffunktion

Die Parameter der Herz und Kreislau ffunktion wurden nur im zweiten Studienabschnitt bei Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" erfaßt. Sie wurden entweder direkt gemessen oder anhand der unten aufgeführten Algorithmen berechnet (siehe Tabelle 2.2). [57]

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HR, in $1 \times \text{min}^{-1}$) wurde über das Elektrokardiogramm als Dreikanalableitung mit Hilfe eines Monitors (Firmen Siemens®, Erlangen, Deutschland oder Hellige®, Freiburg, Deutschland) ermittelt und als Digitalwert dargestellt.

Systemarterieller Blutdruck

Der systolische (APsys, in mm Hg) und diastolische (APdia, in mm Hg) systemarterielle Blutdruck wurden über einen Katheter (Firma Baxter®, Anaheim, USA) in der linken Arteria femoralis gemessen. Die Signalwandlung erfolgte mittels eines Transducers (Statham-Element P 23 XL, Firmen Spectramed® und Ohmeda®, Liberty Corner, USA). Der mittlere systemarterielle Blutdruck (APmean, in mm Hg) wurde wie folgt berechnet:

$$(1) AP_{\text{mean}} (\text{mm Hg}) = AP_{\text{dia}} + \frac{1}{3} \times (AP_{\text{sys}} - AP_{\text{dia}})$$

Pulmonalarterieller Blutdruck

Die systolischen (PAPsys, in mm Hg) und diastolischen (PAPdia, in mm Hg) pulmonalarteriellen Blutdruckwerte wurden mit einem über die linke Vena subclavia eingebrachten pulmonalarteriellen Katheter (Firmen Baxter®, Anaheim, USA oder Abbott®, NorthChicago, USA) gemessen. Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (PAPmean, in mm Hg) wurde wie folgt berechnet:

$$(2) PAP_{\text{mean}} (\text{mm Hg}) = PAP_{\text{dia}} + \frac{1}{3} \times (PAP_{\text{sys}} - PAP_{\text{dia}})$$

Zentraler Venendruck

Die Messung des Zentralen Venendruckes (CVP, in mm Hg) erfolgte über ein seitliches Lumen des pulmonalarteriellen Katheters im Bereich des Überganges von der Vena cava superior zum rechten Vorhof.

Pulmonalkapillärer Verschlußdruck

Die Messung des pulmonalkapillären Verschlußdruckes (PCWP, in mm Hg) erfolgte nach Okklusion der pulmonalarteriellen Strombahn über das distale Lumen des pulmonalarteriellen Katheters.

Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen (CO, in $l \times \text{min}^{-1}$) wurde mit der Thermodilutionsmethode bestimmt. [50] Als Meßkatheter fanden pulmonalarterielle Katheter und entsprechende Herzzeitvolumenmonitore (Firmen Baxter®, Anaheim, USA oder Abbott®, NorthChicago, USA) Verwendung.

Herzindex

Aus dem Herzminutenvolumen wurde der auf die Körperoberfläche (BSA) bezogene Herzindex (CI, in $l \times min^{-1} \times m^{-2}$) wie folgt berechnet:

$$(3) CI (l \times min^{-1} \times m^{-2}) = CO \times BSA^{-1}$$

Schlagvolumenindex

Der Schlagvolumenindex (SVI, in $l \times m^{-2}$) als Maß des auf die Herzfrequenz bezogenen Herzindex wurde nach folgender Formel berechnet:

$$(4) SVI (l \times m^{-2}) = CI \times HR^{-1}$$

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex

Die Berechnung des linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI, in $kg \times m^{-2}$) erlaubte die Beurteilung der Pumpfunktion des linken Ventrikels in Relation zur Körperoberfläche:

$$(5) LVSWI (kg \times m^{-2}) = AP_{mean} \times CI \times HR \times 13,6$$

Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex

Analog zu obiger Berechnung galt für den rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex (RVSWI, in $kg \times m^{-2}$) folgender Zusammenhang:

$$(6) RVSWI (kg \times m^{-2}) = PAP_{mean} \times CI \times HR^{-1} \times 13,6$$

Systemvaskulärer Widerstand

Der systemvaskuläre Widerstand (SVR, in $dyn \times s \times cm^5$) als Maß des linksventrikulären Auswurfwiderstandes wurde wie folgt berechnet:

$$(7) SVR (dyn \times s \times cm^5) = (AP_{mean} - CVP) \times CO^{-1} \times 80$$

Pulmonalvaskulärer Widerstand

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR, in $dyn \times s \times cm^5$) als Ausdruck der Widerstandserhöhung im Lungengefäßbett und Maß der rechtsventrikulären Auswurfbehinderung wurde nach folgender Formel errechnet:

$$(8) PVR (dyn \times s \times cm^5) = (PAP_{mean} - PCWP) \times CO^{-1} \times 80$$

Noradrenalinbedarf

Allen Patienten wurde bei Bedarf zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes Noradrenalin (NADosis) über eine Spritzenpumpe kontinuierlich zentralvenös infundiert. Der auf das Körpergewicht bezogene Noradrenalinbedarf (in $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$) wurde zusammen mit dem systemarteriellen Gefäßwiderstand als Maß des Widerstandsverlustes im systemarteriellen Kreislauf interpretiert.

Tabelle 2.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Im Rahmen des zweiten Studienabschnittes wurden folgende Parameter der Herz- und Kreislauffunktion gemessen oder rechnerisch ermittelt		
Parameter	Rechenvorschrift	Einheit
HR	direkte Messung	min^{-1}
AP_{SYS}	direkte Messung	mm Hg

TITEL_TEXTTEIL

AP_{DIA}	direkte Messung	mm Hg
AP_{MEAN}	$AP_{DIA} + 1/3 \times (AP_{SYS} - AP_{DIA})$	mm Hg
PAP_{SYS}	direkte Messung	mm Hg
PAP_{DIA}	direkte Messung	mm Hg
PAP_{MEAN}	$PAP_{DIA} + 1/3 \times (PAP_{SYS} - PAP_{DIA})$	mm Hg
CVP	direkte Messung	mm Hg
PCWP	direkte Messung	mm Hg
CO	direkte Messung	$l \times min^{-1}$
CI	$CO \times BSA^{-1}$	$l \times min^{-1} \times m^{-2}$
SVI	$CI \times HR^{-1}$	$l \times m^{-2}$
LVSWI	$AP_{MEAN} \times CI \times HR^{-1} \times 13,6$	$kg \times m^{-2}$
RVSWI	$PAP_{MEAN} \times CI \times HR^{-1} \times 13,6$	$kg \times m^{-2}$
SVR	$(AP_{MEAN} - CVP) \times CO^{-1} \times 80$	$dyn \times s \times cm^{-5}$
PVR	$(PAP_{MEAN} - PCWP) \times CO^{-1} \times 80$	$dyn \times s \times cm^{-5}$
NA-Dosis	direkte Messung	$\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$

2.2.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung wurden in beiden Patientengruppen Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge erfaßt. Im Rahmen des zweiten Studienabschnittes wurden diese nur bei Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" bestimmt (siehe Tabelle 2.3).

Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Als Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge diente der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2} , in mm Hg). Die arteriellen Blutproben wurden über einen in der linken Arteria femoralis einliegenden Katheter (Firma Baxter®, Anaheim, USA) gewonnenen. Die Analyse der Proben erfolgte nach Temperaturkorrektur mit den Blutgasanalysatoren ABL 900® und OSM 3® (Firma Radiometer®, Kopenhagen, Dänemark). Aus den gewonnenen Sauerstoffpartialdruckwerten wurden rechnerisch weitere pulmonale Funktionsgrößen ermittelt.

Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$, in mm Hg) ist nur unter standardisierten Bedingungen zur Beurteilung der Oxygenierungsleistung der Lunge anwendbar. Mit steigender alveolärer Sauerstoffkonzentration (p_{AO_2}) nimmt die $AaDO_2$ zu. [8]

Die $AaDO_2$ eignet sich daher nur bei vergleichbaren inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen zu einer Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches. Sie wird mit Hilfe folgender Formeln berechnet.

$$(9) p_{AO_2} \text{ (mm Hg)} = (\text{Barometerdruck} - 47) \times F_{iO_2} - p_aCO_2$$

$$(10) A_{aDO_2} \text{ (mm Hg)} = p_{AO_2} - p_{aO_2}$$

Bei allen prospektiv untersuchten Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" wurde der arterielle Sauerstoffpartialdruck zu jedem Meßzeitpunkt unter einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von einhundert Prozent gemessen und die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz errechnet. Bei den retrospektiv untersuchten Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" wurde der arterielle Sauerstoffpartialdruck an den vorstehend definierten Meßzeitpunkten unter wechselnden inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen bestimmt. Um diesen systematischen Fehler auszugleichen waren Berechnungen notwendig, die den Einfluß der alveolären Sauerstoffkonzentration auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck berücksichtigten.

Oxygenierungsindex

Der Oxygenierungsindex (OI, in mm Hg) ermöglicht den Vergleich der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlungen unabhängig von der alveolären Sauerstoffkonzentration. Definitionsgemäß entsprach der Oxygenierungsindex bei allen prospektiv untersuchten Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Bei einer inspiratorische Sauerstoffkonzentration kleiner als einhundert Prozent wurde der Oxygenierungsindex wie folgt berechnet.

$$(11) OI \text{ (mm Hg)} = p_{aO_2} \times F_{iO_2}^{-1}$$

Alveoloarterieller Sauerstoff-Quotient nach Benzer

Der alveoloarterielle Sauerstoff-Quotient nach Benzer et al. [8] (kurz: O₂-Quotient, dimensionslos) setzt die $AaDO_2$ in Relation zum alveolären Sauerstoffpartialdruck (p_{AO_2}). Er ermöglicht ebenfalls den Vergleich der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlungen unabhängig von der inspiratorischen oder alveolären Sauerstoffkonzentration. Der Benzer-Quotient nimmt Werte zwischen "0" (idealer pulmonaler Gasaustausch) und maximal "1" (kein pulmonaler Gasaustausch) an.

$$(12) O_2 \text{ Quotient} = (p_{AO_2} - p_{aO_2}) \times p_{AO_2}^{-1}$$

Tabelle 2.3 Parameter zur Bewertung der Sauerstoffaufnahme

--	--

Parameter	Rechenvorschrift	Einheit
p_aO_2	direkte Messung	mm Hg
p_AO_2	$(\text{Barometerdruck} - 47) \times F_iO_2 - p_aCO_2$	mm Hg
A_aDO_2	$p_AO_2 - p_aO_2$	mm Hg
OI	$p_aO_2 \times F_iO_2^{-1}$	mm Hg
O_2 -Quotient	$\frac{(p_AO_2 - p_aO_2)}{p_AO_2} \times$	dimensionslos

2.2.4 Parameter der maschinellen Ventilation

Alle Größen der maschinellen Ventilation waren aufgrund der individuellen Beatmungssituation jedes Patienten vorgegeben und wurden durch die Untersuchung nicht beeinflusst.

Zur Beurteilung der maschinellen Ventilation vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung diente in beiden Patientengruppen der Beatmungsspitzenndruck (PIP), der endexpiratorische Druck (EEP), die Atemfrequenz (AF), das Atemminutenvolumen (AMV), das Atemzeitverhältnis (I:E), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) und die statische Compliance (Cs) der Lunge.

Als Maß für die Intensität der maschinellen Ventilation wurde der PIF-Wert nach Benzer mit folgender Formel berechnet: [35]

$$(13) \text{ PIF-Wert nach Benzer} = \text{EEP} \times \text{Atemzeitverhältnis} \times F_iO_2$$

Im Rahmen des zweiten Studienabschnittes wurden der Beatmungsspitzenndruck, der Beatmungsmitteldruck und der endexpiratorische Druck direkt von der Digitalanzeige des Beatmungsgerätes (Servo-Ventilator 900 C® oder Servo-Ventilator 300®, Firma Siemens®, Erlangen, Deutschland) abgelesen. Zusätzlich wurden Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und inspiratorische Sauerstoffkonzentration registriert.

Der Sauerstoffpartialdruck des Blutes in der extrakorporalen Zirkulation nach Passage der Oxygenatoren wurde vor und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems registriert.

**Tabelle Parameter zur Beurteilung der maschinellen
2.4 Ventilation**

Parameter	Rechenvorschrift	Einheit
PIF-Wert n. Benzer	$\text{EEP} \times \text{I:E} \times F_iO_2$	dimensionslos
F_iO_2	direkte Messung	dimensionslos
AF	direkte Messung	min^{-1}
AMV	direkte Messung	$\text{l} \times \text{min}^{-1}$

PIP	direkte Messung	mbar
EEP	direkte Messung	mbar
I:E	direkte Messung	dimensionslos
CS	$TV \times (PIP - EEP)^{-1}$	$l \times mbar^{-1}$

2.2.5 Extravaskuläres Lungenwasser

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) oder das extravasale intrathorakale Verteilungsvolumen als Maß des interstitiellen Flüssigkeitsgehaltes der Lunge wurde bei den prospektiv untersuchten Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" mit der Methode nach Lewis gemessen. [44] Das extravaskuläre Lungenwasser ist ein valides Maß für das pulmonale Ödem, welches gut mit der Referenzmethode der gravimetrischen Messung übereinstimmt. [45] Als Normalwerte für das extravaskuläre Lungenwasser müssen drei bis fünf Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht angenommen werden.

Zur Messung des extravaskulären Lungenwassers mit der Methode nach Lewis werden zwei Indikatoren simultan in die Vena cava superior injiziert. Nach der Passage des Lungenkapillarbettes erfolgt die Messung der beiden Indikatoren in der Arteria femoralis. Indocyaningrün (ICG-Pulsion®, Firma Pulsion®, München, Deutschland) als Farbstoffindikator verbindet sich nach der intravasalen Injektion rasch mit Albumin und α_2 -Makroglobulin und verbleibt bis zur ersten Leberpassage vollständig im Gefäßbett. Das Verteilungsvolumen entspricht damit dem intravasalen Volumen. Im Leberparenchym wird der Farbstoff bei der ersten Passage fast vollständig aufgenommen und über die Galle ausgeschieden. Ein enterohepatischer Kreislauf existiert nicht. Kälte, als zweiter Indikator, äquilibriert sich bei der Passage des Lungenkapillarbettes vollständig mit dem extravasalen intrathorakalen Flüssigkeitsvolumen. Der Verteilungsraum des Kälteindikators entspricht dem gesamten intra- und extravasalen thorakalen Flüssigkeitsvolumen. Die Differenz beider Verteilungsräume entspricht dem extravasalen intrathorakalen Verteilungsvolumen oder extravaskulären Lungenwasser als quantitativem Maß für ein intrapulmonales Ödem. Dazu wurden zehn Milliliter einer auf Null Grad Celsius abgekühlten fünfprozentigen Indocyaningrün-Lösung am Ende der Expirationsphase als Bolus über den proximalen, zentralvenösen Injektionsschenkel eines pulmonalarteriellen Katheters oder einen zentralvenösen Katheter appliziert. Über einen in der linken Arteria femoralis gelegenen Meßkatheter (Firma Baxter®, Anaheim, USA) mit einem Temperatursensor wurde die Temperaturänderung registriert. Simultan erfolgte über den gleichen Katheter die kontinuierliche Entnahme des arteriellen Blutes und die densitometrische

Messung der Indozyaninröngkonzentration. Ein spezieller Rechner (Edwards-Laboratories Lung Water Computer 9310®, Firma Baxter®, Anaheim, USA) ermittelte aus den Flächen unter den Indikatorurven die mittleren Passagezeiten für beide Indikatoren und zeigte das errechnete extravaskuläre intrathorakale Verteilungsvolumen digital an. Die Messung wurde an jedem Meßzeitpunkt im Abstand von fünf Minuten dreimal wiederholt und der Mittelwert berechnet.

2.2.6 Klinisch-chemische Parameter

Im Rahmen des zweiten Studienabschnittes wurden verschiedene klinisch-chemische Parameter erfaßt. Alle Kenngrößen wurden im Zentrallabor des Klinikums der PhilippsUniversität Marburg mit Standardverfahren bestimmt.

Leukozytenzahl

Die Bestimmung der Leukozytenzahl erfolgte aus EDTA-Vollblut. Die Leukozytenzahl wurde als Maß der Entzündungsaktivität bzw. einer zellulären Aktivierung durch die extrakorporale Zirkulation gewertet. [4]

Thrombozytenzahl

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgte aus EDTA-Vollblut. Gemessen wurde das Ausmaß des Thrombozytenverbrauches durch die extrakorporale Zirkulation. [4]

Laktatkonzentration im Plasma

Die Laktatkonzentration im Plasma wurde aus einer Fluorid und Heparin enthaltenden Plasmaprobe bestimmt. Laktat als kurzlebige Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse diente als Meßgröße zur Beurteilung eines eventuellen Schockgeschehens oder einer Gewebshypoxie. [20]

Konzentration des C-reaktiven Proteins im Serum

Die Bestimmung der Konzentration des C-reaktiven Proteins erfolgte aus Serumproben. Das Akute-Phase-Protein steigt im Rahmen eines entzündlichen Geschehens in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität mit einer Latenz von sechs bis zehn Stunden an. Die Serum-Halbwertszeit beträgt etwa vierundzwanzig Stunden. [23,54]

Gesamt-Bilirubinkonzentration im Serum

Die Bestimmung der Gesamt-Bilirubinkonzentration erfolgte aus Serumproben. Die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Gallekapillaren ist ein energieabhängiger Prozeß. Eine Hemmung der Ausscheidung durch eine hepatozelluläre Hypoxie führt zu einer Sekretionshemmung und damit einem Anstieg des Gesamt-Bilirubins im Serum. [65]

Pseudocholinesteraseaktivität im Serum

Die Bestimmung der Aktivität der Pseudocholinesterase erfolgte aus Serumproben. Die Gesamtaktivität der Pseudocholinesterase ist die Summe der Aktivität von elf Isoenzymen. Eine Einschränkung der Lebersyntheseleistung respektive der funktionellen Leberzellmasse führt zu einer Abnahme der Pseudocholinesteraseaktivität im Serum. [28]

Albuminkonzentration im Serum

Die Bestimmung der Albuminkonzentration erfolgte aus Serumproben. Die Synthese des Albumins ist an die der Pseudocholinesterase gekoppelt. Eine Verminderung der Albuminkonzentration findet sich unter anderem im Rahmen akuter Entzündungsreaktionen und einer verminderten Lebersyntheseleistung. [65]

Kreatininkonzentration im Serum

Die Kreatininkonzentration im Serum erlaubt die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate als Parameter der Nierenfunktion. Ein rascher Anstieg findet sich bei einer akuten Einschränkung der Nierenfunktion. [46]

Harnstoffkonzentration im Serum

Die Harnstoffkonzentration im Serum ist abhängig von der Harnstoff-Bildungsrate als Funktion der Proteinzufuhr und des Proteinkatabolismus, dem Urin-Zeit-Volumen und der Größe der glomerulären Filtrationsrate. [64] Sie diene unter der Annahme eines konstanten Proteinkatabolismus als Meßgröße einer akuten Nierenfunktionseinschränkung.

2.3 Datenverarbeitung und statistische Verfahren

Die Sammlung der Meßdaten erfolgte auf einem Studienprotokoll. Die weitere Verarbeitung erfolgte mit Hilfe einer Tabellenkalkulation (Excel 5.0[®], Firma Microsoft[®], Redmond, USA) und eines Statistikprogrammes (StatView 4.5[®], Firma Abacus Concepts[®], Berkeley, USA) auf einem Personalcomputer. Die Erstellung von Grafiken erfolgte ebenfalls unter Zuhilfenahme der Tabellenkalkulation und des Statistikprogrammes. [7,21]

Alle Stichproben wurden mit dem ChiquadratTest auf ihre Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median und Quartilabstand (QA) als deskriptive statistische Werte errechnet. [69]

Alle normalverteilten Stichproben des ersten Studienabschnittes wurden mit Hilfe des T-Test nach Student auf signifikante Unterschiede überprüft. Die nicht normalverteilten Daten wurden mit dem nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney für unverbundene Stichproben überprüft. Als Signifikanzniveau galt für beide Testverfahren $\alpha \leq 0,05$. [69]

Im zweiten Studienabschnitt wurden die Werte vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit den Meßwerten nach dem Wechsel verglichen. Die Testung erfolgte gegen ein Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$. Die normalverteilten Daten wurden mit einem T-Test für abhängige Stichproben überprüft. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben überprüft. [69]

Im dritten Studienabschnitt wurden analog dem zweiten Abschnitt für jede der beiden Gruppen die Werte vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit den Meßwerten nach dem Wechsel verglichen. Die Testung erfolgte entweder mit einem T-Test für abhängige Stichproben oder dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben. Anschließend erfolgte der Vergleich der beiden Gruppen an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit dem T-Test nach Student oder dem U-Test nach Mann und Whitney. Alle Testungen erfolgten gegen ein Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$. [69]

Kapitel 3

Inhaltsverzeichnis

3	<u>Ergebnisse</u>
3.1	<u>Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.1.1	<u>Epidemiologische Parameter der SCIMED-Gruppe</u>
3.1.2	<u>Epidemiologische Parameter der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.1.3	<u>Vergleichende Untersuchung der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.2	<u>Veränderungen klinischer Parameter in der MEDTRONIC-Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation</u>
3.2.1	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
3.2.2	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
3.2.3	<u>Parameter der maschinellen Ventilation</u>
3.2.4	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
3.2.5	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
3.3	<u>Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe</u>

3.3.1	<u>Überlebende Patienten der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.3.1.1	<u>Epidemiologische Parameter</u>
3.3.1.2	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
3.3.1.3	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
3.3.1.4	<u>Parameter der maschinellen Ventilation</u>
3.3.1.5	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
3.3.1.6	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
3.3.2	<u>Verstorbene Patienten der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.3.2.1	<u>Epidemiologische Parameter</u>
3.3.2.2	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
3.3.2.3	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
3.3.2.4	<u>Parameter der maschinellen Ventilation</u>
3.3.2.5	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
3.3.2.6	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
3.3.3	<u>Vergleichende Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe</u>
3.3.3.1	<u>Vergleich der epidemiologische Parameter</u>
3.3.3.2	<u>Vergleich der Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>

3.3.3.3	<u>Vergleich der Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
3.3.3.4	<u>Vergleich der Parameter der maschinellen Ventilation</u>
3.3.3.5	<u>Vergleich des extravaskulären Lungenwassergehaltes</u>
3.3.3.6	<u>Vergleich der Klinisch-chemischen Parameter</u>

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Parameter der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe

3.1.1 Epidemiologische Parameter der SCIMED-Gruppe

Die "SCIMED-Gruppe" umfaßte fünfundsechzig Patienten, die von 1984 bis 1989 mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelt wurden. Das Durchschnittsalter in dieser Patientengruppe lag bei 31,3 (SD \pm 13,1) Jahren. Die mittlere Körpergröße betrug 168,1 (SD \pm 14,3) cm, das Körpergewicht 67,2 (SD \pm 15,5) kg. Die Geschlechtsverteilung war mit fünfunddreißig Frauen (53,8%) gegenüber dreißig Männern (46,2%) nicht ganz ausgeglichen. Als Auslöser des ARDS überwogen mit 43,1 % Pneumonien unterschiedlicher Genese. Ein Polytrauma war in 40,0 % die Ursache, ein septisches Krankheitsgeschehen ging in 10,8 % dem ARDS voraus. Weitere, seltene Auslöser waren mit insgesamt 6,1 % Schwangerschafts-Gestosen, ein Status asthmaticus sowie ein länger andauerndes hämorrhagisches Schockgeschehen.

Schlüsselte man die Zahlen nach dem Geschlecht der Patienten auf, zeigte sich bei den Frauen ein Überwiegen der Pneumonien mit 42,9 %, gefolgt vom Polytrauma mit 31,4 % und septischen Krankheitsbildern mit 17,1 %. Im Gegensatz hierzu war bei den Männern das Polytrauma mit 50,0 % der häufigste Auslöser des ARDS, gefolgt von den Pneumonien mit 43,3 %. Septische Krankheitsbilder waren nur in 3,3 % der Fälle ursächlich für die Erkrankung verantwortlich (siehe Tabelle 3.1).

**Tabelle Ursachen des ARDS in der "SCIMED-Gruppe",
3.1 aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten**

TITEL_TEXTTEIL

Anzahl (Prozentsatz)	Gesamt	Frauen	Männer
Polytrauma	26 (40,0 %)	11 (31,4 %)	15 (50,0 %)
Sepsis	7 (10,8 %)	6 (17,1 %)	1 (3,3 %)
Pneumonie	28 (43,1 %)	15 (42,9 %)	13 (43,3 %)
HELLP-Syndrom	1 (1,5 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Massentransfusion	2 (3,1 %)	1 (2,9 %)	1 (3,3 %)
Status asthmaticus	1 (1,5 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Alle Patienten	65 (100,0 %)	35 (100,0 %)	30 (100,0 %)

Der mittlere Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 85,4 (SD \pm 32,1) mm Hg. Der Spitzenbeatmungsdruck betrug durchschnittlich 46,7 (SD \pm 7,6) mbar, der endexpiratorische Druck 12,8 (SD \pm 3,0) mbar. Die Inspirationsdauer betrug 50 (SD \pm 0,09) Prozent des Beatmungszyklus. Der daraus abgeleitete PIF-Wert nach Benzer betrug 12,9 (SD \pm 3,6). Die statische Compliance der Lunge lag bei 27,7 (SD \pm 11,1) ml / mbar.

Die Patienten dieser Gruppe wurden durchschnittlich 14,2 (SD \pm 9,9) Tage vorbeatmet. Die Behandlungsdauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung betrug 9,9 (SD \pm 5,8) Tage. Die mittlere Beatmungszeit nach Ende der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 24,4 (SD \pm 33,8) Tagen. Im Durchschnitt wurde ein Patient 48,5 (SD \pm 37,9) Tage beatmet. Von den fünfundsechzig Patienten wurden dreiundvierzig erfolgreich von der Extrakorporalen Zirkulation entwöhnt (66,2% Responder). Im weiteren Behandlungsverlauf verstarben noch vierzehn Patienten. Neunundzwanzig Patienten konnten nach Beendigung der Beatmungstherapie in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt werden (44,6% Survivor), (siehe Tabelle 3.2).

**Tabelle Verlauf des ARDS in der "SCIMED-Gruppe",
3.2 aufgeschlüsselt nach Diagnosen**

Anzahl (Prozentsatz)	Gesamt	Responder	Survivor
Polytrauma	26 (40,0 %)	17 (26,2 %)	9 (13,8 %)

Sepsis	7 (10,8 %)	5 (7,7 %)	1 (1,5 %)
Pneumonie	28 (43,1 %)	17 (26,2 %)	16 (24,6 %)
HELLP-Syndrom	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Massentransfusion	2 (3,1 %)	2 (3,1 %)	1 (1,5 %)
Status asthmaticus	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
Alle Patienten	65 (100,0 %)	43 (66,2 %)	29 (44,6 %)

3.1.2 Epidemiologische Parameter der MEDTRONIC-Gruppe

Die fünfundsechzig Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" wurden von 1990 bis 1995 mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 33,2 (SD \pm 12,5) Jahren. Die mittlere Körpergröße betrug 169,9 (SD \pm 12,3) cm und das mittlere Körpergewicht 70,0 (SD \pm 15,7) kg. Die Geschlechtsverteilung war mit 36 Frauen (55,4%) und 29 Männern (44,6%) nicht ausgeglichen.

Die wichtigsten Auslöser des ARDS waren mit 43,1% Pneumonien unterschiedlicher Genese. Ein Polytrauma oder ein septisches Krankheitsbild lagen in 21,5 % bzw. 23,1 % der Erkrankung zugrunde.

Schwangerschafts-Gestosen, Beinahe-Ertrinken, ein hämorrhagisches Schockgeschehen, ein Inhalationstrauma und isolierte Lungenverletzungen führten in insgesamt 12,3 % zu einem ARDS.

Schlüsselte man die Zahlen nach dem Geschlecht der Patienten auf, waren bei den Frauen in 44,4 % Pneumonien der Auslöser des ARDS. Weitere häufige Ursachen des ARDS waren mit 33,3 % septische Krankheitsbilder und mit 8,3 % Schwangerschaftsgestosen. Bei den Männern waren Pneumonien und Polytrauma mit jeweils 41,4 % die wichtigsten Auslöser des ARDS. Eine weitere häufige Ursache waren mit 10,3 % septische Krankheitsbilder, während andere Erkrankungen eine nur untergeordnete Rolle spielten (siehe Tabelle 3.3).

**Tabelle Ursachen des ARDS in der "MEDTRONIC-Gruppe",
3.3 aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten**

Anzahl (Prozentsatz)	Gesamt	Frauen	Männer
Polytrauma	14 (21,6 %)	2 (5,6 %)	12 (41,4 %)
Sepsis	15 (23,1 %)	12 (33,3 %)	3 (10,3 %)
Pneumonie	28 (43,1 %)	16 (44,4 %)	12 (41,4 %)
HELLP-Syndrom	3 (4,6 %)	3 (8,3 %)	0 (0,0 %)
Massentransfusion	1 (1,5 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Inhalationstrauma	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (3,4 %)
Beinahe-Ertrinken	2 (3,1 %)	1 (2,8 %)	1 (3,4 %)
Lungenverletzung	1 (1,5 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)
Alle Patienten	65 (100,0 %)	36 (100,0 %)	29 (100,0 %)

Der mittlere Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 94,9 (SD \pm 51,8) mm Hg. Der Spitzenbeatmungsdruck fand sich bei durchschnittlich 38,7 (SD \pm 5,2) mbar und der endexpiratorische Druck bei 13,1 (SD \pm 3,4) mbar. Die Inspirationsdauer betrug 50 (SD \pm 0,08) Prozent des Beatmungszyklus. Der PIF-Wert nach Benzer lag in dieser Gruppe bei 13,2 (SD \pm 3,9) und die statische Compliance der Lunge bei 28,8 (SD \pm 13,2) ml / mbar.

Die Patienten wurden im Mittel 14,8 (SD \pm 8,5) Tage vorbeatmet. Die Behandlungsdauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 16,8 (SD \pm 7,1) Tagen. Im Mittel waren pro Patient 2,3 (SD \pm 2,1) Wechsel des extrakorporalen Systems erforderlich. Die durchschnittliche Laufzeit eines Systems lag bei 6,2 (SD \pm 3,4) Tagen. Die mittlere Beatmungszeit nach der Extrakorporalen Lungenunterstützung betrug 27,7 (SD \pm 29,0) Tage. Die Gesamtbeatmungsdauer lag bei 59,1 (SD \pm 29,7) Tagen.

Von den fünfundsiebzehn untersuchten Patienten wurden siebenundvierzig erfolgreich von der extrakorporalen Zirkulation entwöhnt (72,3% Responder). Im weiteren Behandlungsverlauf verstarben vierzehn Patienten. Dreißig Patienten wurden nach Beendigung der Therapie in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt (50,8% Survivor), (siehe Tabelle 3.4).

**Tabelle Verlauf des ARDS in der "MEDTRONIC-Gruppe",
3.4 aufgeschlüsselt nach Diagnosen**

Anzahl (Prozentsatz)	Gesamt	Responder	Survivor
Polytrauma	14 (21,6 %)	11 (16,9 %)	8 (12,3 %)
Sepsis	15 (23,1 %)	13 (20,0 %)	8 (12,3 %)
Pneumonie	28 (43,1 %)	16 (24,6 %)	13 (20,0 %)
HELLP-Syndrom	3 (4,6 %)	3 (4,6 %)	2 (3,1 %)
Massentransfusion	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
Inhalationstrauma	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Beinahe-Ertrinken	2 (3,1 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
Lungenverletzung	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Alle Patienten	65 (100,0 %)	47 (72,3 %)	33 (50,8 %)

3.1.3 Vergleichende Untersuchung der Patienten der SCIMED-Gruppe und der MEDTRONIC-Gruppe

Hinsichtlich der demographischen Merkmale Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht fand sich kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen.

Der Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag in der "SCIMED-Gruppe" um 9,3 mm Hg niedriger als in der "MEDTRONIC-Gruppe" ($p > 0,05$). Deutlich unterschieden sich die Beatmungsspitzendrucke ($p < 0,001$). Dagegen zeigten der endexpiratorische Druck, das Atemzeitverhältnis, der PIF-Wert nach Benzer und die statische Lungencompliance keine wesentlichen Unterschiede.

Die Vorbeatmungsdauer war in beiden Gruppen fast identisch, dagegen unterschieden sich die Behandlungszeiten mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung deutlich voneinander ($p < 0,001$). Die Beatmungsdauer nach Beendigung der Extrakorporalen Lungenunterstützung und die Gesamtbeatmungsdauer waren in beiden Gruppen vergleichbar lang (siehe Abbildung 3.1)

In der "MEDTRONIC-Gruppe" wurden vier Patienten (6,2%) mehr erfolgreich von der extrakorporalen Zirkulation entwöhnt als in der "SCIMED-Gruppe". Die Zahl der Überlebenden lag in der "MEDTRONIC-Gruppe" ebenfalls um vier Patienten (6,2%) über der der "SCIMED-Gruppe", wobei sich diese Unterschiede statistisch als nicht signifikant erwiesen.

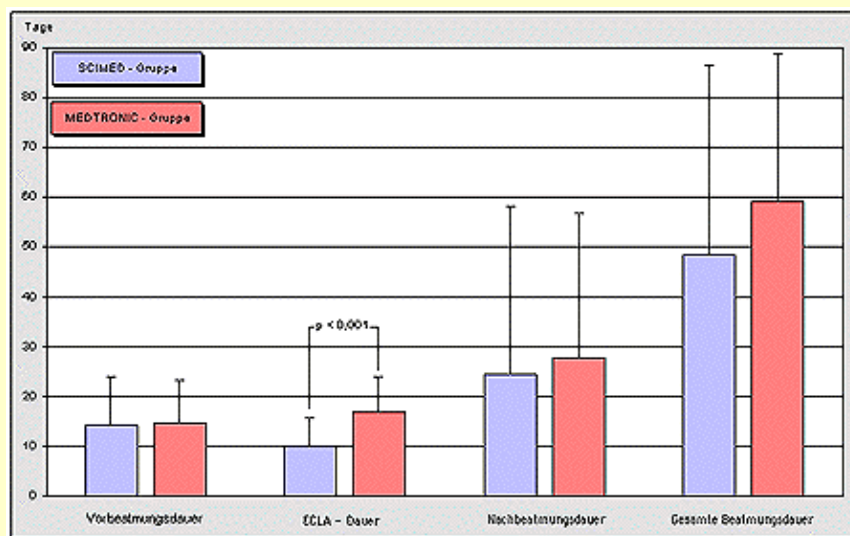


Abbildung 3.1 Die Dauer der einzelnen Behandlungsabschnitte in den beiden untersuchten Patientengruppen (n = 65, angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede wurden entsprechend gekennzeichnet)

3.2 Veränderungen klinischer Parameter in der MEDTRONIC - Gruppe nach dem ersten Wechsel der extrakorporalen Zirkulation

Bei dreizehn Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" war kein Wechsel des extrakorporalen Systems erforderlich. Zwei Patienten schieden aufgrund der Ausschlusskriterien aus der Untersuchung aus. Zur statistischen Auswertung standen die Daten von fünfzig Patienten zur Verfügung.

3.2.1 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Die Parameter der Herz- und Kreislauffunktion zeigten nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems zum Teil deutliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 3.5).

Die Herzfrequenz war vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit im Mittel $123,1 \text{ (SD } \pm 14,3) \times \text{min}^{-1}$ gegenüber der Norm erhöht. Sie fiel im Beobachtungszeitraum kontinuierlich ab auf im Mittel $119,4 \text{ (SD } \pm 14,5) \times \text{min}^{-1}$ ($p < 0,05$).

Die systemarteriellen Blutdruckwerte lagen im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich. Eine und sechs Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems war ein geringer Abfall unter die Ausgangswerte zu beobachten ($p > 0,05$).

Die pulmonalarteriellen Blutdruckwerte waren vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems gegenüber der Norm erhöht. Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck lag bei durchschnittlich $24,3 \text{ (SD } \pm 5,7) \text{ mm Hg}$. Die Meßgrößen fielen eine und sechs Stunden nach dem Wechsel unwesentlich gegenüber den Ausgangswerten ab und waren vierundzwanzig Stunden später gering höher als die Ausgangswerte ($p > 0,05$).

Der zentrale Venendruck stieg im Beobachtungszeitraum kontinuierlich an. Er betrug vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems im Mittel $7,4 \text{ (SD } \pm 3,2) \text{ mm Hg}$. Vierundzwanzig Stunden später war der zentrale Venendruck mit im Mittel $8,1 \text{ (SD } \pm 3,2) \text{ mm Hg}$ deutlich höher ($p < 0,05$).

Der im Normbereich liegende pulmonalkapilläre Verschußdruck stieg im Beobachtungszeitraum im Mittel geringfügig an ($p > 0,05$).

Der Wert des Herzindex lag vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit im Mittel $4,2 \text{ (SD } \pm 1,4) \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ an der oberen Grenze der Norm. Er fiel eine Stunde nach dem Wechsel auf im Mittel $4,0 \text{ (SD } \pm 1,2) \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ ab ($p > 0,05$). Sechs Stunden nach dem Wechsel war er mit durchschnittlich $3,8 \text{ (SD } \pm 1,0) \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ deutlich niedriger als der Ausgangswert ($p < 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war mit im Mittel $4,1 \text{ (SD } \pm 1,3) \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ das Ausgangsniveau erreicht ($p > 0,05$).

Der mittlere Schlagvolumenindex lag an der unteren Grenze der Norm. Eine und sechs Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems war er gegenüber dem Ausgangswert im Mittel nochmals erniedrigt, ohne daß ein deutlicher Unterschied erkennbar war ($p > 0,05$).

Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex war bereits vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit im Mittel $42,5 \text{ (SD } \pm 15,7) \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ gegenüber der Norm erniedrigt. Eine Stunde nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems war ein weiterer Abfall zu beobachten ($p > 0,05$). Sechs Stunden später war der Parameter mit im Mittel $36,1 \text{ (SD } \pm 5,3) \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ deutlich gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt ($p < 0,05$). Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel war mit im Mittel $42,7 \text{ (SD } \pm 15,2) \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ das Ausgangsniveau wieder erreicht ($p > 0,05$).

Der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex lag vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit im Mittel 11,5 (SD \pm 4,9) kg x m⁻² im Normbereich. Auch hier war nach einer Stunde ein Abfall zu beobachten ($p > 0,05$). Sechs Stunden nach dem Wechsel war der Parameter mit im Mittel 9,9 (SD \pm 3,1) kg x m⁻² ausgeprägt niedriger als der Ausgangswert ($p < 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden war das Ausgangsniveau erreicht ($p > 0,05$).

Der systemarterielle Gefäßwiderstand war im Mittel normal. Er war nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems an allen Beobachtungszeitpunkten geringfügig niedriger als der Ausgangswert ($p > 0,05$).

Der mittlere pulmonalarterielle Gefäßwiderstand war normal. Er änderte sich im Beobachtungszeitraum nicht wesentlich ($p > 0,05$).

Die Noradrenalin dosierungen (NA-Dosis) waren nicht normalverteilt. Sie stiegen von im Median 0,043 (QA = 0,063) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ vor dem Wechsel deutlich auf im Median 0,067 (QA = 0,070) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ in der ersten Stunde an ($p < 0,01$). Nach sechs Stunden war der Bedarf mit im Median 0,073 (QA = 0,067) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ weiter deutlich erhöht ($p < 0,05$).

Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems war mit im Median 0,040 (QA = 0,055) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ das Ausgangsniveau wieder erreicht.

**Tabelle Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der
3.5 Patienten der MEDTRONIC-Gruppe³ vor dem
Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine,
sechs und vierundzwanzig Stunden später
(Mittelwerte und Standardabweichungen bzw.
Median und Quartilabstand, statistisch signifikante
Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den
Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel
der extrakorporalen Zirkulation wurden rot
gekennzeichnet)**

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
HR	123,1 \pm 14,3	122,9 \pm 14,5	121,5 \pm 13,5	119,4 \pm 14,5	1/min
AP _{SYS}	133,2 \pm 16,6	127,9 \pm 15,2	130,9 \pm 19,9	133,8 \pm 16,1	mm Hg
AP _{DIA}	64,6 \pm 12,1	62,9 \pm 10,7	62,8 \pm 11,6	65,6 \pm 10,3	mm Hg
AP _{MEAN}	87,5 \pm 21,6	84,7 \pm 11,2	85,5 \pm 12,9	88,3 \pm 10,7	mm Hg
PAP _{SYS}	33,8 \pm 8,9	33,1 \pm 8,1	32,5 \pm 7,8	35,4 \pm 9,1	mm Hg
PAP _{DIA}	19,6 \pm 5,2	19,2 \pm 5,1	18,8 \pm 5,4	20,7 \pm 5,9	mm Hg
PAP _{MEAN}	24,3 \pm 5,7	23,9 \pm 5,3	23,4 \pm 5,5	25,6 \pm 6,3	mm Hg
CVP	7,4 \pm 3,2	7,5 \pm 3,0	7,8 \pm 3,0	8,1 \pm 3,2	mm Hg

PCWP	10,7±3,5	10,8±4,0	10,5±3,4	11,2±3,8	mm Hg
CI	4,2±1,4	4,0±1,2	3,8±1,0	4,1±1,3	l/min/m ²
SVI	34,3±12,6	33,8±11,9	31,6±9,3	35,4±12,8	ml/m ²
LVSWI	42,5±15,7	39,1±10,3	36,1±5,3	42,7±15,2	kg/m ²
RVSWI	11,5±4,9	10,8±5,3	9,9±3,1	12,1±4,7	kg/m ²
SVR	1022,4±399,5	972,5±350,1	999,9±326,1	962,2±316,3	dyn/s/cm ⁵
PVR	164,8±91,2	156,9±81,3	165,1±73,4	175,9±109,9	dyn/s/cm ⁵
NA-Dosis	0,043±0,063	0,067±0,070	0,073±0,067	0,040±0,055	µg/kg/min

3.2.2 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Betrachtete man die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) in der Gesamtgruppe ohne Berücksichtigung der zu den Meßzeitpunkten unterschiedlichen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen, ergab sich das Bild einer Besserung des pulmonalen Gasaustausches nach dem Wechsel des extracorporalen Systems. Die AaDO₂ fiel von im Mittel 327,3 (SD ± 141,3) mm Hg vor dem Wechsel auf im Mittel 299,8 (SD ± 143,4) mm Hg nach der ersten Stunde ab ($p > 0,05$). Nach sechs Stunden lag die AaDO₂ mit durchschnittlich 269,3 (SD ± 147,5) mm Hg deutlich niedriger als vor dem Systemwechsel ($p < 0,05$). Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel war der Ausgangswert mit im Mittel 309,1 (SD ± 139,8) mm Hg fast wieder erreicht ($p > 0,05$). Da in der retrospektiv untersuchten Patientengruppe die inspiratorische Sauerstoffkonzentration nicht standardisiert war, erfolgte zusätzlich die Berechnung des Sauerstoffquotienten nach Benzer und des Oxygenierungsindex (siehe Abbildung 3.2).

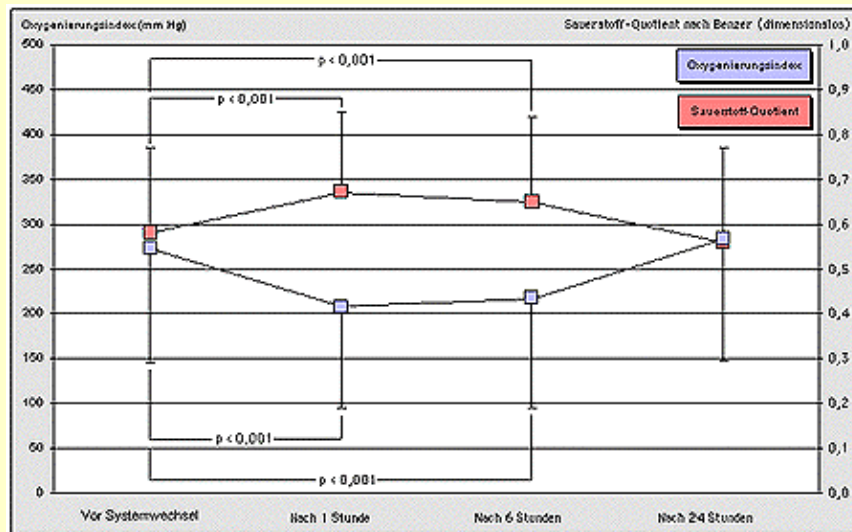


Abbildung 3.2 Die Veränderungen des Oxygenierungsindex und des alveolo-arteriellen Sauerstoffquotienten nach Benzer in der "MEDTRONIC-Gruppe" nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation (n = 50, angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede wurden entsprechend gekennzeichnet)

Der Oxygenierungsindex fiel in der Gesamtgruppe von im Mittel 272,8 (SD \pm 127,8) mm Hg vor dem Systemwechsel nach einer Stunde deutlich auf im Mittel 208,8 (SD \pm 114,1) mm Hg ab ($p < 0,001$). Er war nach sechs Stunden mit im Mittel 216,5 (SD \pm 121,1) mm Hg weiterhin wesentlich erniedrigt ($p < 0,001$). Vierundzwanzig Stunden später war mit durchschnittlich 283,7 (SD \pm 135,7) mm Hg der Ausgangswert wieder erreicht ($p > 0,05$).

Der Quotient nach Benzer zeigte nach dem Wechsel des Systems ebenfalls eine deutliche Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs. Der mit im Mittel 0,58 (SD \pm 0,19) bereits vor dem Wechsel pathologische Wert stieg nach einer Stunde deutlich an auf ein Maximum von im Mittel 0,67 (SD \pm 0,18), ($p < 0,001$) und war auch nach sechs Stunden mit im Mittel 0,65 (SD \pm 0,19) noch deutlich erhöht ($p < 0,001$). Nach vierundzwanzig Stunden lag der Wert mit im Mittel 0,56 (SD \pm 0,21) auf dem Niveau des Ausgangswertes ($p > 0,05$), (siehe Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge und Parameter der maschinellen Ventilation der Patienten der MEDTRONIC-Gruppe³ vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden danach (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation wurden mit rot gekennzeichnet)

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
OI	272,8 \pm 127,8	208,8 \pm 114,1	216,5 \pm 121,1	283,7 \pm 135,7	mbar
O2-Quotient	0,58 \pm 0,19	0,67 \pm 0,18	0,65 \pm 0,19	0,56 \pm 0,21	l \times min ⁻¹
PIP	35,5 \pm 4,8	35,4 \pm 4,6	35,4 \pm 4,8	35,6 \pm 4,5	mbar

EEP	17,6±3,8	17,3±3,6	17,3±3,7	17,4±3,8	mbar
AMV	3,9±3,3	4,0±3,0	3,9±2,9	4,5±3,9	l x min ⁻¹

3.2.3 Parameter der maschinellen Ventilation

Der Vergleich der Parameter der maschinellen Ventilation zeigte in der Gesamtgruppe aller Patienten keine wesentlichen Veränderungen während des Beobachtungszeitraumes.

Das Atemminutenvolumen (AMV) betrug vor dem Wechsel im Mittel 3,9 (SD ± 3,3) l x min⁻¹. Nach einer Stunde und nach sechs Stunden hatte es sich nicht verändert. Nach vierundzwanzig Stunden war es unwesentlich auf im Mittel 4,5 (SD ± 3,9) l x min⁻¹ angestiegen ($p > 0,05$).

Der Beatmungsspitzenndruck (PIP) lag im gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel zwischen 35,4 und 35,6 mbar ($p > 0,05$). Der endexpiratorische Druck war mit im Mittel 17,3 bis 17,6 mbar ebenfalls konstant ($p > 0,05$), (siehe Tabelle 3.6).

Der Vergleich der Flußparameter der extrakorporalen Zirkulation vor und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems zeigte teilweise wesentliche Veränderungen.

Der Blutfluß in der extrakorporalen Zirkulation lag vorher bei im Mittel 2,5 (SD ± 0,1) l x min⁻¹, entsprechend 35,5 % der Herzzeitvolumens. Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel lag er mit im Mittel 2,3 (SD ± 0,3) l x min⁻¹, entsprechend 34,8 % des Herzzeitvolumens, unwesentlich niedriger ($p > 0,05$).

Der Gasfluß, der durch die Oxygenatoren geleitet wurde, betrug vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems im Mittel 14,3 (SD ± 3,3) l x min⁻¹.

Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel lag er mit im Mittel 9,4 (SD ± 2,4) l x min⁻¹ deutlich darunter ($p < 0,001$).

Der Sauerstoffpartialdruck des Blutes nach Passage der Oxygenatoren lag vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation bei im Mittel 527,8 (SD ± 149,9) mm Hg. Vierundzwanzig Stunden später wurde der Sauerstoffpartialdruck mit im Mittel 593,0 (SD ± 27,9) mm Hg nur unwesentlich höher bestimmt ($p > 0,05$).

3.2.4 Extravaskuläres Lungenwasser

Das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) wurde nur in der prospektiv untersuchten Patientengruppe bestimmt ($n = 12$). Es war bereits vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems mit im Mittel 16,5 (SD ± 5,7) ml x kg⁻¹ Körpergewicht auf über das dreifache der Norm erhöht. Eine Stunde nach dem Wechsel betrug das Extravaskuläre Lungenwasser im Mittel 17,4 (SD ± 6,1) ml x kg⁻¹ Körpergewicht, sechs Stunden nach dem Wechsel im Mittel 17,7 (SD ± 6,0) ml x kg⁻¹ Körpergewicht. Vierundzwanzig Stunden nach dem

Wechsel war der Ausgangswert mit im Mittel $15,5$ ($SD \pm 4,6$) $\text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht unterschritten. Die im Verlauf beobachteten Veränderungen der Meßwerte erreichten zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau ($p > 0,05$), (siehe Abbildung 3.3).

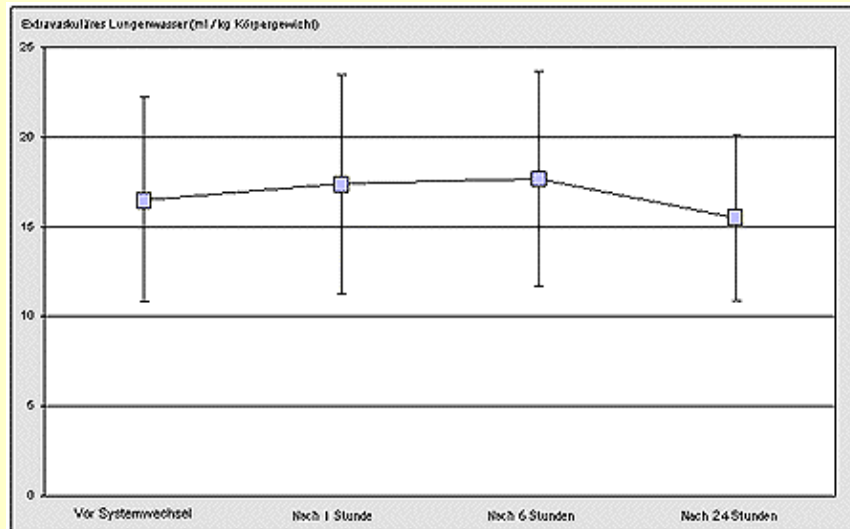


Abbildung 3.3 Die Veränderungen des extravaskulären Lungenwassers in der "MEDTRONIC-Gruppe" nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation (n = 12, angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede wurden entsprechend gekennzeichnet)

3.2.5 Klinisch-chemische Parameter

Die Leukozyten- und Thrombozytenwerte wurden an jedem Meßzeitpunkt bestimmt, alle anderen Laborparameter wurden vor und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems gemessen (siehe Tabelle 3.7).

Die Zahl der Leukozyten lag vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems im Mittel bei $23,4$ ($SD \pm 9,7$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ und fiel nach einer Stunde deutlich auf im Mittel $21,9$ ($SD \pm 8,9$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ ($p < 0,05$). Nach sechs Stunden lag der Wert im Mittel bei $22,6$ ($SD \pm 9,0$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$, ($p > 0,05$), nach vierundzwanzig Stunden im Mittel bei $22,5$ ($SD \pm 8,6$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$, ($p > 0,05$).

Die Zahl der Thrombozyten sank in der ersten Stunde nach dem Wechsel von im Mittel $157,0$ ($SD \pm 85,1$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ deutlich auf im Mittel $130,8$ ($SD \pm 70,2$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ ($p < 0,001$) ab. Nach sechs und vierundzwanzig Stunden war die Thrombozytenzahl mit im Mittel $133,0$ ($SD \pm 68,3$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ bzw. $135,6$ ($SD \pm 67,1$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ weiterhin deutlich niedriger als der Ausgangswert ($p < 0,001$). Die Laktatkonzentration im Plasma fiel von im Mittel $2,2$ ($SD \pm 1,4$) $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$ auf im Mittel $2,0$ ($SD \pm 1,2$) $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$ ab ($p > 0,05$).

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins im Serum änderte sich durch den Wechsel der extrakorporalen Zirkulation nicht wesentlich. Sie betrug vor dem

Wechsel im Mittel 118,7 (SD \pm 84,0) mg x dl⁻¹ und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel im Mittel 116,8 (SD \pm 84,4) mg x dl⁻¹ (p > 0,05).

Die Albuminkonzentration im Serum stieg von im Mittel 25,9 (SD \pm 7,5) g x l⁻¹ auf im Mittel 27,9 (SD \pm 7,9) g x l⁻¹ an (p > 0,05)

Die Konzentration des Bilirubins im Serum lag vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems im Mittel bei 2,3 (SD \pm 3,1) mg x dl⁻¹.

Vierundzwanzig Stunden später lag der Wert im Mittel bei 2,4 (SD \pm 3,4) mg x dl⁻¹ (p > 0,05).

Die Aktivität der Pseudocholinesterase im Serum fiel im Untersuchungszeitraum von im Mittel 3348,1 (SD \pm 1328,9) U x l⁻¹ auf im Mittel 3292,9 (SD \pm 1235,6) U x l⁻¹ ab (p > 0,05).

Die Kreatininkonzentration im Serum blieb im Untersuchungszeitraum konstant und fand sich sowohl vor als auch nach dem Wechsel im Mittel bei 1,2 (SD \pm 0,5) mg x dl⁻¹, (p > 0,05).

Die Harnstoffkonzentration im Serum stieg von im Mittel 142,8 (SD \pm 61,3) mg x dl⁻¹ auf im Mittel 144,8 (SD \pm 65,0) mg x dl⁻¹ an (p > 0,05).

Tabelle Klinisch-chemische Parameter der Patienten der 3.7 "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden danach (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen den Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation wurden rot gekennzeichnet)

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
Leukozyten	23,4 \pm 9,7	21,9 \pm 8,9	22,6 \pm 9,0	22,5 \pm 8,6	10 ⁹ xl ⁻¹
Thrombozyten	157,0 \pm 85,1	130,8 \pm 70,2	133,0 \pm 68,3	135,6 \pm 67,1	10 ⁹ xl ⁻¹
Laktat	2,2 \pm 1,4			2,0 \pm 1,2	mmolxl ⁻¹
CRP	118,7 \pm 84,0			116,8 \pm 84,4	mgxdl ⁻¹
Albumin	25, 9 \pm 7,5			27,9 \pm 7,9	gxl ⁻¹
Bilirubin	2,3 \pm 3,1			2,4 \pm 3,4	mgxdl ⁻¹
PCHE	3,348 \pm 1,329			3,293 \pm 1,236	kUxl ⁻¹
Kreatinin	1,2 \pm 0,5			1,2 \pm 0,5	mgxdl ⁻¹
Harnstoff	142,8 \pm 61,3			144,8 \pm 65,0	mgxdl ⁻¹

3.3 Vergleichende Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe

Bei der weiteren statistischen Analyse der vorliegenden Daten wurden die fünfundsechzig Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" den zwei Untergruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten zugeordnet.

3.3.1 Überlebende Patienten der MEDTRONIC-Gruppe

3.3.1.1 Epidemiologische Parameter

Dreiunddreißig Patienten überlebten das ARDS (50,8 % Survivor) und konnten in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt werden. Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 29,5 (SD \pm 9,6) Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 170,5 (SD \pm 12,7) cm und das Körpergewicht im Mittel 71,3 (SD \pm 14,7) kg. Der Anteil der Frauen überwog in dieser Gruppe mit 54,5 % gegenüber den Männern mit 45,5 %.

Der durchschnittliche Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 104,8 (SD \pm 65,2) mm Hg. Der Spitzenbeatmungsdruck betrug im Mittel 38,2 (SD \pm 5,1) mbar und der endexpiratorische Druck im Mittel 13,0 (SD \pm 3,0) mbar. Die Inspirationsdauer betrug durchschnittlich 50,0 (SD \pm 0,1) Prozent des Beatmungszyklus. Der PIF-Wert nach Benzer lag im Mittel bei 13,3 (SD \pm 4,2). Die statische Compliance der Lunge betrug im Mittel 30,2 (SD \pm 13,4) ml / mbar.

Die mittlere Vorbeatmungsdauer in dieser Patientengruppe betrug 13,6 (SD \pm 8,0) Tage. Die Behandlungsdauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag im Mittel bei 14,5 (SD \pm 5,3) Tagen. In dieser Zeit waren im Mittel 1,7 (SD \pm 2,2) Wechsel des extrakorporalen Systems erforderlich. Die durchschnittliche Laufzeit eines extrakorporalen Systems betrug 7,1 (SD \pm 3,9) Tage. Die Beatmungsdauer nach Ende der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag im Mittel bei 35,6 (SD \pm 24,6) Tagen. Durchschnittlich wurden die Patienten 63,2 (SD \pm 26,6) Tage beatmet.

3.3.1.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Bei zehn Patienten aus der Gruppe der überlebenden war kein Wechsel des extrakorporalen Systems erforderlich. Für die Auswertung standen die Daten von dreiundzwanzig Patienten zur Verfügung.

Die Veränderungen der Parameter der Herz- und Kreislauffunktion in der

Gruppe der überlebenden Patienten waren gering und erreichten in keinem Fall das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 3.8).

Die Herzfrequenz lag deutlich über dem Normbereich. Sie fiel nach dem Systemwechsel kontinuierlich ab, ohne daß die Veränderung das Signifikanzniveau erreichte ($p > 0,05$).

Die systemarteriellen Blutdruckwerte lagen im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich und veränderten sich nur unwesentlich ($p > 0,05$).

Die pulmonalarteriellen Blutdruckwerte waren vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems gegenüber der Norm erhöht. Eine Stunde und sechs Stunden nach dem Wechsel war ein geringer Abfall zu verzeichnen ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel lagen sie unwesentlich über dem Ausgangswert ($p > 0,05$).

Der Zentrale Venendruck stieg im Beobachtungszeitraum geringgradig an ($p > 0,05$).

Der im Normbereich liegende pulmonalkapillärer Verschlußdruck stieg im Beobachtungszeitraum ebenfalls im Mittel geringgradig an ($p > 0,05$).

Der Herzindex lag im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich und fiel nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems unwesentlich ab ($p > 0,05$).

Der Schlagvolumenindex lag im Mittel im Normbereich. Er war eine und sechs Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems unwesentlich niedriger als der Ausgangswert ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex war bereits vor dem Wechsel des Systems erniedrigt. Er fiel eine und sechs Stunden nach dem Wechsel nochmals unwesentlich ab ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war der Ausgangswert wieder erreicht.

Der durchschnittliche rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex war normal. Eine und sechs Stunden nach dem Wechsel war er gering vermindert ($p > 0,05$).

Der im Normbereich liegende mittlere systemarterielle Gefäßwiderstand änderte sich im Beobachtungszeitraum nur unwesentlich ($p > 0,05$).

Der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand lag im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich. Er lag eine und sechs Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems geringfügig unter und am Ende des Beobachtungszeitraumes geringfügig über dem Ausgangswert ($p > 0,05$).

Die Daten der applizierten Noradrenalinosis waren nicht normalverteilt. Der Median betrug vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems $0,000$ ($QA \pm 0,055$) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Nach einer Stunde wurde mit im Median $0,066$ ($QA \pm 0,100$) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ($p < 0,05$) und nach sechs Stunden mit im Median $0,037$ ($QA \pm 0,103$) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ($p < 0,05$) deutlich mehr Nordarenalin verabreicht als vor dem Wechsel. Nach vierundzwanzig Stunden war das Ausgangsniveau mit im Median $0,000$ ($QA \pm 0,087$) $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ wieder

erreicht ($p > 0,05$).

Tabelle Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der überlebenden Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden danach (Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Median und Quartilabstand, statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation wurden rot markiert)

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
HR	123,2±15,5	123,0±13,5	120,1±13,8	119,7±16,0	1/min
AP _{MEAN}	89,7±12,1	87,1±10,8	86,3±13,3	88,8±9,7	mm Hg
PAP _{MEAN}	22,9±6,0	22,6±4,8	21,7±5,2	24,2±7,6	mm Hg
CVP	7,5±2,2	7,7±2,6	7,8±2,6	8,0±2,5	mm Hg
PCWP	10,0±2,7	10,1±4,7	10,0±3,7	10,9±4,6	mm Hg
CI	3,9±1,4	3,7±1,4	3,6±1,2	3,7±1,4	l/min/kg
SVI	32,3±13,9	31,1±13,9	30,2±11,7	32,5±15,4	ml/m ²
LVSWI	41,3±18,0	37,4±15,8	36,1±12,3	41,1±23,3	kg/m ²
RVSWI	9,9±4,4	9,2±3,3	8,6±2,7	10,3±4,5	kg/m ²
SVR	1161,9±422,4	1126,1±329,2	1133,5±340,4	1134,2±313,2	dyn/s/cm ⁵
PVR	174,7±108,1	172,2±99,7	162,9±80,3	194,1±140,1	dyn/s/cm ⁵
NA-Dosis	0,000±0,055	0,066±0,100	0,037±0,103	0,000±0,087	µg/kg/min

3.3.1.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Die Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge zeigten bei den überlebenden Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" keine wesentlichen Veränderungen (siehe Tabelle 3.9).

Der Oxygenierungsindex fiel von im Mittel 293,3 (SD ± 137,3) mm Hg vor dem Systemwechsel auf im Mittel 236,5 (SD ± 134,2) mm Hg nach der ersten Stunde ($p > 0,05$) ab. Sechs Stunden später lag er fast unverändert bei im Mittel 238,0 (SD ± 142,6) mm Hg ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war mit im Mittel 298,7 (SD ± 148,4) mm Hg das Ausgangsniveau wieder erreicht ($p > 0,05$).

Der alveoloarterielle Sauerstoff-Quotient nach Benzer lag vor dem Wechsel

der extrakorporalen Zirkulation bei im Mittel 0,54 (SD \pm 0,21), stieg nach einer Stunde auf im Mittel 0,63 (SD \pm 0,20) an ($p > 0,05$) und lag nach sechs Stunden bei im Mittel 0,62 (SD \pm 0,21), ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war mit im Mittel 0,53 (SD \pm 0,22) das Ausgangsniveau wieder erreicht ($p > 0,05$).

3.3.1.4 Parameter der maschinellen Ventilation

Der Vergleich verschiedener Beatmungsparameter zeigte keine wesentlichen Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Das Atemminutenvolumen betrug vor dem Wechsel im Mittel 4,1 (SD \pm 3,2) l x min⁻¹ und änderte sich nach einer und sechs Stunden nicht wesentlich ($p > 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden lag es bei im Mittel 4,6 (SD \pm 3,1) l x min⁻¹ ($p > 0,05$). Keine wesentlichen Schwankungen zeigte der Beatmungsspitzendruck. Er lag im Mittel zwischen 34,2 und 34,5 mbar ($p > 0,05$). Der endexpiratorische Druck wurde im Beobachtungszeitraum unwesentlich reduziert. Vor dem Wechsel wurde ein Wert von im Mittel 17,3 (SD \pm 4,2) mbar gemessen. Eine Stunde nach dem Wechsel war er geringfügig auf im Mittel 16,7 (SD \pm 3,8) mbar reduziert ($p > 0,05$). Im weiteren Beobachtungszeitraum änderte sich der Wert des Parameters fast nicht mehr.

Tabelle Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge und Parameter der maschinellen Ventilation der überlebenden Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden danach (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation wurden rot gekennzeichnet)

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
OI	293,3 \pm 137,3	236,5 \pm 134,2	238,0 \pm 142,6	298,7 \pm 148,4	mbar
O2-Quotient	0,54 \pm 0,21	0,63 \pm 0,20	0,62 \pm 0,21	0,53 \pm 0,22	lxmin-1
PIP	34,4 \pm 4,4	34,3 \pm 4,1	34,2 \pm 4,3	34,5 \pm 4,0	mbar
EEP	17,3 \pm 4,2	16,7 \pm 3,8	16,6 \pm 3,9	16,6 \pm 3,7	mbar
AMV	4,1 \pm 3,2	4,1 \pm 2,2	4,0 \pm 1,9	4,6 \pm 3,1	lxmin-1

3.3.1.5 Extravaskuläres Lungenwasser

Das extravaskuläre Lungenwasser in der Gruppe der überlebenden Patienten ($n = 8$) lag vor dem Wechsel im Mittel bei $13,6$ ($SD \pm 2,8$) $\text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht. Es stieg in der ersten Stunde auf im Mittel $14,9$ ($SD \pm 3,7$) $\text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht an und lag nach sechs Stunden im Mittel bei $15,1$ ($SD \pm 4,0$) $\text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht. Vierundzwanzig Stunden nach dem Systemwechsel betrug der mittlere Lungenwassergehalt nur noch $13,3$ ($SD \pm 2,4$) $\text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Meßwerten lagen über dem statistischen Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

3.3.1.6 Klinisch-chemische Parameter

Die Leukozytenzahl änderte sich nicht wesentlich. Sie fiel von im Mittel $24,3$ ($SD \pm 9,9$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ nach einer Stunde auf im Mittel $22,2$ ($SD \pm 7,4$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ ($p > 0,05$) und lag nach sechs Stunden bei im Mittel $23,7$ ($SD \pm 8,5$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$, ($p > 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden betrug sie im Mittel $22,3$ ($SD \pm 7,4$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$, ($p > 0,05$).

Die Thrombozytenzahl lag unmittelbar vor dem Wechsel im Mittel bei $171,0$ ($SD \pm 89,3$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$. Sie fiel nach einer Stunde deutlich auf im Mittel $140,7$ ($SD \pm 72,6$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ ab ($p < 0,001$). Nach sechs Stunden war sie mit im Mittel $143,9$ ($SD \pm 68,4$) weiter deutlich niedriger als der Ausgangswert ($p < 0,001$). Auch nach vierundzwanzig Stunden war die Thrombozytenzahl mit im Mittel $141,7$ ($SD \pm 63,8$) $\times 10^9 \times \text{l}^{-1}$ weiterhin wesentlich niedriger als vor dem Systemwechsel ($p < 0,01$).

Die Laktatkonzentration im Plasma betrug vor dem Wechsel im Mittel $2,1$ ($SD \pm 1,3$) $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$ und war nach vierundzwanzig Stunden auf im Mittel $1,8$ ($SD \pm 1,0$) $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$ abgefallen. Die Veränderung lag im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit ($p > 0,05$).

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins im Serum fiel im Mittel von $101,5$ ($SD \pm 78,4$) $\text{mg} \times \text{dl}^{-1}$ innerhalb von vierundzwanzig Stunden unwesentlich auf im Mittel $88,1$ ($SD \pm 57,9$) $\text{mg} \times \text{dl}^{-1}$ ab ($p > 0,05$).

Die Konzentration des Bilirubins im Serum lag vor dem Wechsel im Mittel bei $1,5$ ($SD \pm 1,0$) $\text{mg} \times \text{dl}^{-1}$. Vierundzwanzig Stunden nach dem Systemwechsel wurde mit im Mittel $1,4$ ($SD \pm 0,9$) $\text{mg} \times \text{dl}^{-1}$ eine nur unbedeutend niedrigere Konzentration gemessen ($p > 0,05$).

Die Aktivität der Pseudocholinesterase im Serum änderte sich nicht wesentlich. Sie lag vor dem Wechsel bei durchschnittlich $3380,9$ ($SD \pm 1220,1$) $\text{U} \times \text{l}^{-1}$, vierundzwanzig Stunden später im Mittel bei $3303,1$ ($SD \pm 1038,0$) $\text{U} \times \text{l}^{-1}$ ($p > 0,05$).

Die Albuminkonzentration im Serum fiel im Beobachtungszeitraum von im Mittel $28,2$ ($SD \pm 6,3$) $\text{g} \times \text{l}^{-1}$ unwesentlich auf im Mittel $27,6$ ($SD \pm 5,9$) $\text{g} \times \text{l}^{-1}$ ab ($p > 0,05$).

Die Kreatininkonzentration im Serum fiel geringgradig von im Mittel $1,3$ ($SD \pm$

0,6) mg x dl⁻¹ auf im Mittel 1,2 (SD ± 0,6) mg x dl⁻¹ ab (p > 0,05).

Der Abfall der Harnstoffkonzentration im Serum von im Mittel 144,0 (SD ± 65,4) mg x dl⁻¹ auf im Mittel 135,9 (SD ± 69,0) mg x dl⁻¹ war unwesentlich (p > 0,05).

Auffällig war der bei allen klinisch-chemischen Parametern einheitlich auftretende Abfall nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems. Bis auf die Abnahme der Thrombozytenzahl erreichte jedoch keine der Veränderungen das statistische Signifikanzniveau (siehe Tabelle 3.10).

**Tabelle Klinisch-chemische Parameter der überlebenden
3.10 Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem
Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine,
sechs und vierundzwanzig Stunden danach
(Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch
signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen den
Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel
der extrakorporalen Zirkulation wurden rot
gekennzeichnet)**

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
Leukozyten	24,3±9,9	22,2±7,4	23,7±8,5	22,3±7,4	10 ⁹ /l
Thrombozyten	171,0±89,3	*140,7±72,6	*143,9±68,4	*141,7±63,8	10 ⁹ /l
Laktat	2,1±1,3			1,8±1,0	mmolxl-1
CRP	101,5±78,4			88,1±57,9	mg/dl
Bilirubin	1,5±1,0			1,4±0,9	mg/dl
PCHE	3,381±1,220			3,303±1,038	kU/l
Albumin	28,2±6,3			27,6±5,9	g/l
Kreatinin	1,3±0,6			1,2±0,6	mg/dl
Harnstoff	144,0±65,4			135,9±69,0	mg/dl

3.3.2 Verstorbene Patienten der MEDTRONIC-Gruppe

3.3.2.1 Epidemiologische Parameter

Zweiunddreißig Patienten verstarben während der Extrakorporalen Lungenunterstützung oder in der Behandlungsphase danach an dem fortgeschrittenen ARDS oder einer Komplikation (49,2 % Non-Survivor). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 37,0 (SD ± 14,0) Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 169,2 (SD ± 12,2) cm, das durchschnittliche Körpergewicht 68,7 (SD ± 16,8) kg. Der Anteil der Frauen überwog in dieser Gruppe mit 56,3 % gegenüber den Männern mit 43,7 %.

Der durchschnittliche Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag bei 84,7 (SD \pm 30,8) mm Hg. Der Spitzenbeatmungsdruck betrug im Mittel 39,1 (SD \pm 5,5) mbar, der endexpiratorische Druck im Mittel 13,3 (SD \pm 3,8) mbar und das Atemzeitverhältnis in allen Fällen 1:1 (SD \pm 0,0). Der PIF-Wert nach Benzer lag im Mittel bei 13,3 (SD \pm 3,8). Die statische Compliance der Lunge betrug im Mittel 27,6 (SD \pm 13,3) ml x mbar⁻¹.

Die mittlere Vorbeatmungsdauer in dieser Patientengruppe betrug 16,1 (SD \pm 9,0) Tage. Die Behandlungsdauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag im Mittel bei 19,1 (SD \pm 8,1) Tagen. In dieser Zeit waren im Mittel 3,0 (SD \pm 1,9) Wechsel des extrakorporalen Systems erforderlich. Die durchschnittliche Laufzeit eines Systems betrug 5,3 (SD \pm 2,4) Tage. Die Beatmungsdauer nach dem Ende der Extrakorporalen Lungenunterstützung lag im Mittel bei 20,0 (SD \pm 31,6) Tagen und die Gesamtbeatmungszeit im Mittel bei 55,0 (SD \pm 32,3) Tagen.

Einer der zweiunddreißig Patienten verstarb, ohne daß ein Wechsel der extrakorporalen Zirkulation erfolgte. Vier weitere Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

3.3.2.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Die Veränderungen der Parameter der Herz- und Kreislauffunktion in der Gruppe der verstorbenen Patienten waren gering und erreichten in keinem Fall das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 3.11).

Die Herzfrequenz lag über der Norm und fiel im Beobachtungszeitraum nur geringgradig ab ($p > 0,05$)

Die Werte des systemarteriellen Blutdrucks lagen im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich. Eine und sechs Stunden nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation waren sie geringfügig niedriger als die Ausgangsgrößen ($p > 0,05$).

Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck war bereits vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation mit 25,0 (SD \pm 5,2) mm Hg deutlich erhöht. Er fiel nach einer und sechs Stunden gering ab ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später lag er mit durchschnittlich 26,1 (SD \pm 5,5) mm Hg über dem Ausgangswert ($p > 0,05$).

Der Zentrale Venendruck stieg im Beobachtungszeitraum geringfügig an ($p > 0,05$).

Der im Normbereich liegende pulmonalkapilläre Verschlussdruck änderte sich nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation nicht ($p > 0,05$).

Der Herzindex fiel von im Mittel 4,5 (SD \pm 1,3) l x min⁻¹ x m⁻²

Körperoberfläche vor dem Wechsel auf im Mittel 4,0 (SD \pm 0,9) l x min⁻¹ x m⁻² Körperoberfläche sechs Stunden nach dem Wechsel ab. Die Veränderung

erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p > 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden war mit im Mittel $4,4$ ($SD \pm 1,2$) $l \times min^{-1} \times m^{-2}$ Körperoberfläche das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Der Schlagvolumenindex lag im gesamten Beobachtungszeitraum im Normbereich und änderte sich nur unwesentlich ($p > 0,05$).

Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex war bereits vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation mit im Mittel $43,1$ ($SD \pm 12,2$) $kg \times m^{-2}$ Körperoberfläche erniedrigt. Er fiel nach einer Stunde auf im Mittel $39,5$ ($SD \pm 9,7$) $kg \times m^{-2}$ Körperoberfläche ab und lag nach sechs Stunden im Mittel bei $37,1$ ($SD \pm 8,4$) $kg \times m^{-2}$ Körperoberfläche. Vierundzwanzig Stunden später lag der Wert wieder bei $44,1$ ($SD \pm 14,9$) $kg \times m^{-2}$ Körperoberfläche. Die Veränderungen erreichten zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

Der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex lag im Normbereich. Er fiel eine und sechs Stunden nach dem Wechsel unwesentlich ab ($p > 0,05$) und erreichte vierundzwanzig Stunden später wieder das Ausgangsniveau.

Der systemarterielle Gefäßwiderstand lag vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation im unteren Bereich der Norm. Er fiel eine Stunde nach dem Wechsel nochmals geringfügig ab und war in der gesamten Folgezeit erniedrigt ($p > 0,05$).

Der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand lag im Normbereich. Er änderte sich im Untersuchungszeitraum nicht wesentlich.

Die Daten der Noradrenalinosis waren nicht normalverteilt. Der Median des Noradrenalinbedarfs lag vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems bei $0,071$ ($QA \pm 0,134$) $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$. Er stieg nach einer Stunde geringfügig an auf $0,104$ ($QA \pm 0,218$) $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$ und lag auch nach sechs Stunden mit $0,104$ ($QA \pm 0,213$) $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$ unwesentlich über dem Ausgangswert. Nach vierundzwanzig Stunden war er auf $0,083$ ($QA \pm 0,130$) $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$ abgefallen. Keine der Veränderungen erreichte das Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

**Tabelle Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der
3.11 verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe"
vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems
sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden
danach (Mittelwerte und Standardabweichungen
bzw. Median und Quartilabstand, statistisch
signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den
Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel
der extrakorporalen Zirkulation wurden rot markiert)**

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
HR	123,3±12,9	122,3±13,9	120,9±12,5	121,1±13,9	1/min
APMEAN	87,0±12,5	83,3±10,9	84,1±11,0	88,0±10,2	mm Hg

PAPMEAN	25,0±5,2	24,4±5,5	24,1±5,4	26,1±5,5	mm Hg
CVP	7,5±4,0	7,6±3,5	8,0±3,4	8,2±3,6	mm Hg
PCWP	11,1±3,9	11,4±3,1	11,1±3,2	11,3±3,4	mm Hg
CI	4,5±1,3	4,3±0,9	4,0±0,9	4,4±1,2	l/min/kg
SVI	35,4±10,5	35,3±9,4	32,7±6,3	36,4±9,8	ml/m ²
LVSWI	43,1±12,2	39,5±9,7	37,1±8,4	44,1±14,9	kg/m ²
RVSWI	12,4±4,8	10,9±6,6	10,8±3,0	12,7±4,5	kg/m ²
SVR	932,8±340,2	848,6±297,0	888,9±251,1	867,1±269,8	dyn/s/cm ⁵
PVR	150,4±61,2	137,8±50,9	153,7±62,5	158,3±61,8	dyn/s/cm ⁵
NA-Dosis	0,071±0,134	0,104±0,218	0,104±0,213	0,083±0,130	µg/kg/min

3.3.2.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Der Oxygenierungsindex lag vor dem Systemwechsel im Mittel bei 268,1 (SD ± 126,4) mm Hg. Er fiel nach der ersten Stunde deutlich auf im Mittel 184,7 (SD ± 86,2) mm Hg ab ($p < 0,01$). Sechs Stunden später lag er mit im Mittel 197,7 (SD ± 93,4) mm Hg weiterhin deutlich unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden war mit durchschnittlich 272,2 (SD ± 130,4) mm Hg das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Auch die Veränderungen des Quotienten nach Benzer waren statistisch signifikant. Er lag vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation im Mittel bei 0,58 (SD ± 0,19) und stieg nach einer Stunde deutlich auf im Mittel 0,70 (SD ± 0,15) an ($p < 0,05$). Sechs Stunden nach dem Wechsel war mit im Mittel 0,68 (SD ± 0,21) eine nur noch geringfügige Veränderung nachweisbar ($p > 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war das Ausgangsniveau mit im Mittel 0,58 (SD ± 0,20) wieder erreicht (siehe Tabelle 3.12).

3.3.2.4 Parameter der maschinellen Ventilation

Das Atemminutenvolumen stieg von im Mittel 3,3 (SD ± 2,3) l x min⁻¹ vor dem Wechsel innerhalb von vierundzwanzig Stunden deutlich auf im Mittel 4,7 (SD ± 4,4) l x min⁻¹ an ($p < 0,05$). Nur geringfügige Veränderungen nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation zeigten der Beatmungsspitzen- und der endexpiratorische Druck (p jeweils $> 0,05$), (siehe Tabelle 3.12).

**Tabelle Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Lunge
3.12 und Parameter der maschinellen Ventilation der
verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe"**

vor dem Wechsel des extracorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden danach (Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel der extracorporalen Zirkulation wurden rot gekennzeichnet)

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
OI	268,1±126,4	184,7±86,2	197,7±93,4	272,2±130,4	mbar
O2-Quotient	0,58±0,19	0,70±0,15	0,68±0,21	0,58±0,20	l/min
PIP	36,8±4,1	36,8±4,2	36,9±4,3	36,9±3,7	mbar
EEP	18,0±3,2	18,0±3,1	18,0±3,2	18,1±3,1	mbar
AMV	3,3±2,3	3,4±2,2	3,5±2,4	4,7±4,4	l/xmin

3.3.2.5 Extravaskuläres Lungenwasser

Der extravaskuläre Lungenwassergehalt betrug in der Gruppe der verstorbenen Patienten vor dem Wechsel des extracorporalen Systems im Mittel 21,5 (SD \pm 6,4) ml \times kg⁻¹ Körpergewicht. Das extravaskuläre Lungenwasser lag nach einer Stunde bei im Mittel 21,6 (SD \pm 7,6) ml \times kg⁻¹ Körpergewicht an. Sechs Stunden nach dem Wechsel betrug es im Mittel 22,4 (SD \pm 6,7) ml \times kg⁻¹ Körpergewicht. Nach vierundzwanzig Stunden war mit im Mittel 19,3 (SD \pm 5,3) ml \times kg⁻¹ Körpergewicht das Ausgangsniveau unterschritten. Die Veränderungen erreichten an keinem Meßzeitpunkt das statistische Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

3.3.2.6 Klinisch-chemische Parameter

Die Leukozytenzahl zeigte im Beobachtungszeitraum deutliche Veränderungen. Sie fiel von im Mittel 24,0 (SD \pm 10,1) $\times 10^9 \times l^{-1}$ vor dem Wechsel der extracorporalen Zirkulation auf im Mittel 21,8 (SD \pm 9,5) $\times 10^9 \times l^{-1}$ nach einer Stunde ab ($p < 0,05$) und lag nach sechs Stunden bei im Mittel 22,6 (SD \pm 9,8) $\times 10^9 \times l^{-1}$ ($p < 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden war mit im Mittel 23,2 (SD \pm 9,2) $\times 10^9 \times l^{-1}$ kein wesentlicher Unterschied zum Ausgangswert mehr nachweisbar ($p > 0,05$).

Die Thrombozytenzahl lag unmittelbar vor dem Wechsel im Mittel bei 139,0 (SD \pm 86,8) $\times 10^9 \times l^{-1}$. Sie fiel ein Stunde nach dem Wechsel erheblich ab auf im Mittel 113,2 (SD \pm 70,5) $\times 10^9 \times l^{-1}$ ($p < 0,001$). Sechs Stunden nach dem Wechsel war sie mit im Mittel 115,0 (SD \pm 68,2) weiter deutlich erniedrigt ($p < 0,01$). Auch nach vierundzwanzig Stunden war die Thrombozytenzahl mit im Mittel 122,2 (SD \pm 72,1) $\times 10^9 \times l^{-1}$ weiterhin deutlich niedriger als vor dem Systemwechsel ($p < 0,05$).

Die Laktatkonzentration im Plasma betrug vor dem Wechsel im Mittel 2,4 (SD $\pm 1,8$) mmol $\times l^{-1}$. Sie war nach vierundzwanzig Stunden geringfügig auf 2,2 (SD $\pm 1,4$) mmol $\times dl^{-1}$ abgefallen ($p > 0,05$).

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins im Serum stieg von im Mittel 146,6 (SD $\pm 82,9$) mg $\times dl^{-1}$ innerhalb von vierundzwanzig Stunden unwesentlich auf im Mittel 152,5 (SD $\pm 89,3$) mg $\times dl^{-1}$ an ($p > 0,05$).

Die Bilirubinkonzentration im Serum lag vor dem Wechsel im Mittel bei 2,7 (SD $\pm 3,6$) mg $\times dl^{-1}$. Sie war vierundzwanzig Stunden nach dem Systemwechsel unwesentlich auf im Mittel 2,8 (SD $\pm 4,1$) mg $\times dl^{-1}$ angestiegen ($p > 0,05$).

Die Aktivität der Pseudocholinesterase im Serum änderte sich im Beobachtungszeitraum nicht wesentlich. Sie lag vor dem Wechsel im Mittel bei 3297,6 (SD $\pm 1403,1$) U $\times l^{-1}$ und vierundzwanzig Stunden später im Mittel bei 3305,5 (SD $\pm 1336,6$) U $\times l^{-1}$ ($p > 0,05$).

Die Albuminkonzentration im Serum stieg im Beobachtungszeitraum unwesentlich von im Mittel 24,9 (SD $\pm 8,1$) g $\times l^{-1}$ auf im Mittel 28,8 (SD $\pm 9,1$) g $\times l^{-1}$ an ($p > 0,05$).

Die Kreatininkonzentration lag vor und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel bei 1,3 (SD $\pm 0,5$) mg $\times dl^{-1}$ ($p > 0,05$).

Die Harnstoffkonzentration stieg von im Mittel 143,0 (SD $\pm 59,9$) mg $\times dl^{-1}$ vor dem Wechsel unwesentlich an auf im Mittel 153,1 (SD $\pm 62,3$) mg $\times dl^{-1}$ nach dem Wechsel ($p > 0,05$).

**Tabelle Klinisch-chemische Parameter der überlebenden
3.13 Patienten der MEDTRONIC-Gruppe³ vor dem
Wechsel des extracorporalen Systems sowie eine,
sechs und vierundzwanzig Stunden danach
(Mittelwerte und Standardabweichungen, statistisch
signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den
Ausgangswerten und Meßwerten nach dem Wechsel
der extrakorporalen Zirkulation wurden rot
gekennzeichnet)**

Parameter	vorher	nach 1 h	nach 6 h	nach 24 h	Einheit
Leukozyten	24,0 \pm 10,1	21,8 \pm 9,5	22,6 \pm 9,8	23,2 \pm 9,2	
Thrombozyten	139,0 \pm 86,8	113,2 \pm 70,5	115,0 \pm 68,2	122,2 \pm 72,1	10 ⁹ /l
Laktat	2,4 \pm 1,8			2,2 \pm 1,4	mmol/l
CRP	146,6 \pm 82,9			152,5 \pm 89,3	mg/dl
Bilirubin	2,7 \pm 3,6			2,8 \pm 4,1	mg/dl
PCHE	3,298 \pm 1403,1			3,306 \pm 1,337	kU/l
Albumin	24,9 \pm 8,1			28,8 \pm 9,1	g/l

Kreatinin	1,3±0,5			1,3±0,5	mg/dl
Harnstoff	143,0±59,9			153,1±62,3	mg/dl

3.3.3 Vergleichende Untersuchung der überlebenden Patienten und der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe

3.3.3.1 Vergleich der epidemiologischen Parameter

Die beiden Gruppen unterschieden sich deutlich hinsichtlich des Alters der Patienten. Das mittlere Alter in der Gruppe der überlebenden Patienten lag bei 29,5 Jahren, das mittlere Alter in der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 37,0 Jahren ($p < 0,05$). Körpergröße, Körpergewicht und die Geschlechtsverteilung zeigten keine wesentlichen Unterschiede.

Der Oxygenierungsindex vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung war in der Gruppe der überlebenden Patienten tendenziell höher, aber ohne einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Bei Beatmungsspitzen- und endexpiratorischem Druck, dem Atemzeitverhältnis, dem PIF-Wert nach Benzer und der statischen Compliance der Lunge waren ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.

Die Vorbeatmungsdauer war in der Gruppe der Verstorbenen mit im Mittel 16,1 Tagen um 2,5 Tage länger als in der Gruppe der überlebenden. Der Unterschied erreichte nicht das statistische Signifikanzniveau ($p > 0,05$). Dagegen war die Dauer der Extrakorporalen Lungenunterstützung mit im Mittel 19,1 Tagen in der Gruppe der Verstorbenen verglichen mit im Mittel 14,5 Tagen in der Gruppe der überlebenden deutlich länger ($p \leq 0,01$). Durchschnittlich waren in der Gruppe der Verstorbenen 3,0 Wechsel des extrakorporalen Systems notwendig, in der Gruppe der überlebenden dagegen nur 1,8 Wechsel ($p < 0,05$). Auch die Funktionsdauer der extrakorporalen Systeme unterschied sich mit durchschnittlich 5,3 Tagen bei den verstorbenen Patienten und durchschnittlich 7,1 Tagen bei den überlebenden Patienten deutlich voneinander ($p < 0,05$).

Die Beatmungstage nach Beendigung der Extrakorporalen Lungenunterstützung unterschieden sich mit im Mittel 20,0 Tagen bei den Verstorbenen und im Mittel 35,6 Tagen bei den überlebenden ebenfalls deutlich voneinander ($p < 0,05$). Die gesamte Beatmungsdauer war dagegen im wesentlichen vergleichbar lang (siehe Abbildung 3.4).

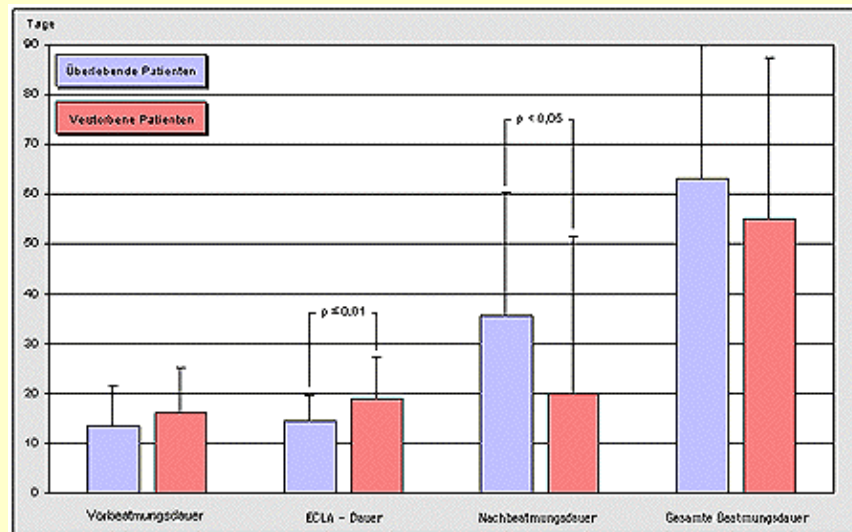


Abbildung 3.4 Die Dauer der einzelnen Behandlungsabschnitte in der Gruppe der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" (n = 33 bzw. n = 32, angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung, statistisch signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet)

3.3.3.2 Vergleich der Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Bis auf den systemarteriellen Gefäßwiderstand und den Noradrenalinbedarf fand sich zwischen den Gruppen kein wesentlicher Unterschied. Der systemarterielle Widerstand war in der Gruppe der Verstorbenen mit $932,8 \text{ dyn} \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-5}$ bereits vor dem Systemwechsel tendenziell niedriger als in der Gruppe der überlebenden mit $1126,1 \text{ dyn} \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-5}$ ($p > 0,05$). Nach dem Systemwechsel fiel der systemarterielle Widerstand der verstorbenen Patienten unter den Normwert ab und unterschied sich eine ($p < 0,05$), sechs ($p < 0,05$) und vierundzwanzig Stunden ($p < 0,05$) später deutlich von dem der überlebenden Patienten.

Der Noradrenalinbedarf lag bereits vor dem Wechsel in der Gruppe der Verstorbenen wesentlich höher als in der Gruppe der überlebenden ($p < 0,05$). Dieser Unterschied war auch nach einer ($p < 0,05$), sechs ($p < 0,05$) und vierundzwanzig Stunden ($p < 0,05$) nachweisbar (siehe Abbildung 3.5).

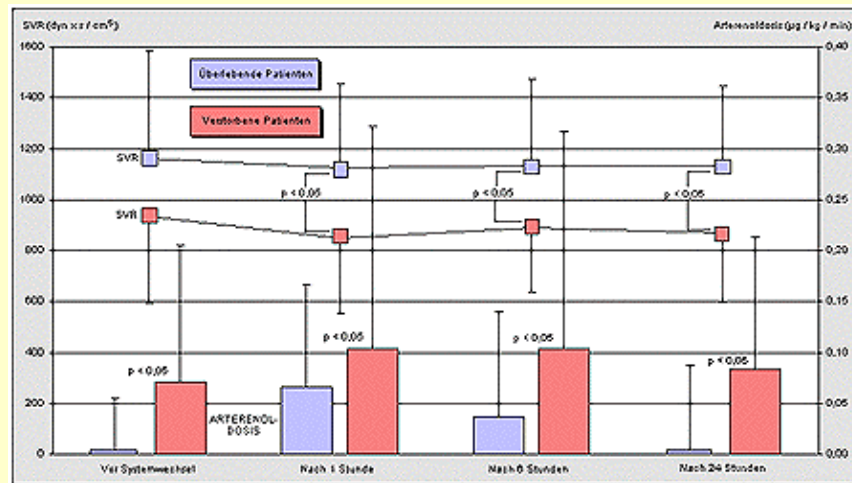


Abbildung 3.5 Systemarterieller Widerstand und Arterenoldosis in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum (n = 23, bzw. n = 27, angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung, statistisch signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet)

3.3.3.3 Vergleich der Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

In beiden Gruppen kam es nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation zunächst zu einer Verschlechterung der pulmonalen Sauerstoffaufnahme. Die Veränderungen in der Gruppe der überlebenden Patienten hatten dabei nur einen tendenziellen Charakter, in der Gruppe der verstorbenen Patienten waren sie deutlich ausgeprägt ($p < 0,05$). Vierundzwanzig Stunden später war in beiden Gruppen das Ausgangsniveau wieder erreicht. Der Oxygenierungsindex und der alveoloarterielle Sauerstoff-Quotient nach Benzer unterschieden sich im Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen jedoch nicht wesentlich voneinander (siehe Abbildung 3.5).

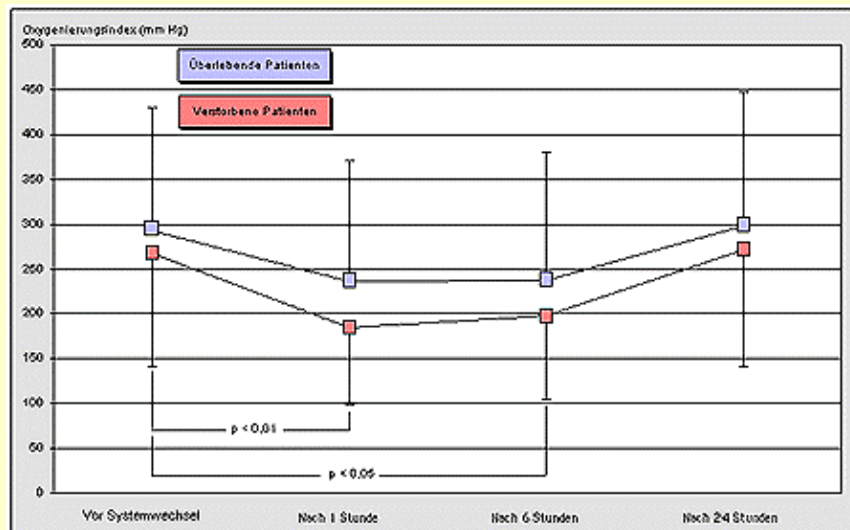


Abbildung 3.6 Der Oxygenierungsindex in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum (n = 23, bzw. n = 27, angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung, statistisch signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet)

3.3.3.4 Vergleich der Parameter der maschinellen Ventilation

Das Atemminutenvolumen und das endexpiratorische Druckniveau war in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt deutlich unterschiedlich. Eine deutliche Differenz fand sich dagegen beim Spitzenbeatmungsdruck nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems. Nach einer Stunde ($p < 0,05$), sechs Stunden ($p < 0,05$) und vierundzwanzig Stunden ($p < 0,05$) lag der Spitzenbeatmungsdruck in der Gruppe der Verstorbenen ausgeprägt höher als in der Gruppe der Überlebenden.

3.3.3.5 Vergleich des extravaskulären Lungenwassergehaltes

Innerhalb der beiden Gruppen konnte im Beobachtungszeitraum keine wesentliche Veränderung des extravaskulären Lungenwassergehaltes beobachtet werden ($p > 0,05$). Im Gegensatz dazu war das extravaskuläre Lungenwasser in der Gruppe der verstorbenen Patienten bereits vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation gegenüber der Gruppe der überlebenden Patienten deutlich erhöht ($p < 0,05$). Auffällig war der mit rund elf Prozent des Ausgangswertes fast dreifach stärkere Anstieg des extravaskulären Lungenwassers in der Gruppe der überlebenden Patienten. Eine Stunde nach dem Systemwechsel war kein deutlicher Gruppenunterschied mehr erkennbar ($p > 0,05$). Sechs Stunden ($p < 0,05$) und vierundzwanzig Stunden ($p < 0,05$) nach dem Systemwechsel war wieder

ein wesentlicher Gruppenunterschied erkennbar.

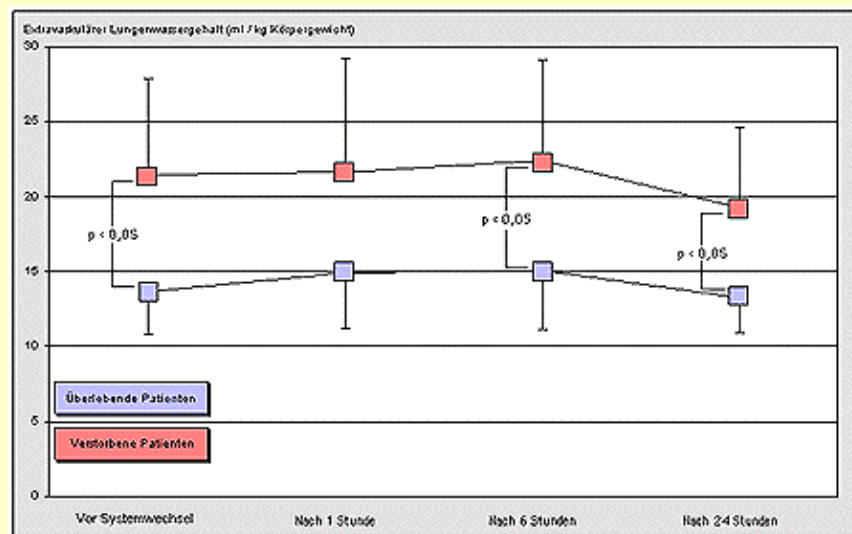


Abbildung 3.7 Der extravaskuläre Lungenwassergehalt in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum (n = 8 , bzw. n = 4, angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung, statistisch signifikante Unterschiede sind entsprechend gekennzeichnet)

3.3.3.6 Vergleich der klinisch-chemischen Parameter

Mit einer Ausnahme zeigten alle klinisch-chemischen Parameter in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf, ohne daß wesentliche Gruppenunterschiede beobachtet wurden.

Einzig die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins war vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel in der Gruppe der überlebenden deutlich niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen ($p < 0,05$).

Auffallend war der in der Gruppe der überlebenden bei allen untersuchten Parametern vorhandene Abfall der Mittelwerte vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems. Im Gegensatz dazu änderten sich die klinisch-chemischen Parameter in der Gruppe der Verstorbenen nach dem Systemwechsel in beide Richtungen.

Kapitel 4

Inhaltsverzeichnis

4	<u>Diskussion</u>
4.1	<u>Ergebnisse des ersten Studienabschnittes</u>
4.2	<u>Ergebnisse des zweiten Studienabschnittes</u>
4.2.1	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
4.2.2	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
4.2.3	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
4.2.4	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
4.3	<u>Ergebnisse des dritten Studienabschnittes</u>
4.3.1	<u>Epidemiologische Parameter</u>
4.3.2	<u>Parameter der Herz- und Kreislauffunktion</u>
4.3.3	<u>Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge</u>
4.3.4	<u>Extravaskuläres Lungenwasser</u>
4.3.5	<u>Klinisch-chemische Parameter</u>
4.4	<u>Konsequenzen für das Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung<</u>

4 Diskussion

4.1 Diskussion des ersten Studienabschnittes

Die beiden Patientengruppen waren über den Zeitraum von zwölf Jahren vergleichbar hinsichtlich Altersstruktur und Geschlechtsverteilung. In beiden Gruppen waren Pneumonien unterschiedlicher Genese der wichtigste Auslöser des ARDS. Auffällig war jedoch die fünfzigprozentige Abnahme der Zahl polytraumatisierter Patienten in der "MEDTRONIC-Gruppe". Andere Ursachen, insbesondere septische Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese, nahmen in ihrer Häufigkeit zu. Eine mögliche Erklärung für diesen Wandel

hinsichtlich der auslösenden Ereignisse eines ARDS war die Verbesserung der Primärversorgung und Intensivtherapie polytraumatisierter Patienten in den letzten zwölf Jahre. Diese Annahme wurde durch eine Studie von Milberg et al. [49] gestützt. Er beobachtete in den Jahren 1983 bis 1993 bei mehr als neunhundert untersuchten Patienten eine Abnahme der Mortalitätsrate des traumatisch bedingten ARDS.

Die Dauer der Vorbehandlung war in beiden Gruppen fast identisch. Trotz gestiegenem Bekanntheitsgrad des Therapieverfahrens fand bisher keine wesentliche Veränderung in der Verlegungsstrategie der vorbehandelnden Kliniken statt. Der Vergleich des Oxygenierungsindex und des PIF-Wertes nach Benzer zeigte zwischen den beiden Gruppen unmittelbar vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede.

Die gesamte intensivmedizinische Behandlungsdauer auf unserer Station war in der "MEDTRONIC-Gruppe" deutlich länger. Dies erklärte sich aus einer fast doppelt so langen Dauer der Extrakorporalen Lungenunterstützung bei den Patienten dieser Gruppe. Die Ursache dieser Differenz zu den Patienten der "SCIMED-Gruppe" ließ sich nicht durch die Bewertungskriterien zur Beurteilung der pulmonalen Schädigung vor Beginn der Behandlung erklären. Manert et al. [47] behandelten einundzwanzig Patienten mit einem fortgeschrittenen ARDS mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung und heparinbeschichteten extrakorporalen Systemen (Fa. Medtronic®, Minneapolis, USA). Die mittlere Behandlungsdauer mit der extrakorporalen Zirkulation war bei diesen Patienten mit durchschnittlich sechzehn Tagen mit der in Marburg notwendigen Behandlungsdauer vergleichbar. Untersuchungen über die Behandlungsdauer mit einem nichtheparinisierten extrakorporalen System wurden bisher von keinem anderen Zentrum publiziert.

Eine Erklärung der deutlich längeren Dauer der extrakorporalen Zirkulation in der "MEDTRONIC-Gruppe" findet sich möglicherweise in den erforderlichen Wechseln des extrakorporalen Systems und den damit auftretenden Nebenwirkungen. Alternativ dazu muß die Möglichkeit einer längeren Dauer der extrakorporalen Zirkulation infolge der durch die Anwendung des heparinbeschichteten Systems reduzierten Blutungskomplikationen diskutiert werden. Dadurch ist auch eine Abnahme der blutungsbedingten frühzeitigen Diskonnektion der Patienten von der extrakorporalen Zirkulation denkbar. Diese Annahme wird durch eine Untersuchung von Knoch et al. [33] bestätigt. Die Zahl der Blutungskomplikationen, der Blutverlust und der Transfusionsbedarf waren in einer Gruppe von achtzehn Patienten, die mit einer heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation behandelt wurden geringer und die Zahl der Überlebenden höher als in einer Vergleichsgruppe. Dementsprechend müßte der pulmonale Status der Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" nach der Diskonnektion von der extrakorporalen Zirkulation besser sein als in der Vergleichsgruppe. Die Häufigkeit der

Blutungskomplikationen und der Status des Patienten nach Diskonnektion von der extrakorporalen Zirkulation wurden hier jedoch nicht untersucht. Auffällig war je doch, daß sich die Beatmungsdauer der Patienten nach Ende der Extrakorporalen Lungenunterstützung in beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander unterschied. Dies kann als Hinweis auf einen vergleichbaren pulmonalen Zustand der Patienten in den beiden Gruppen nach Beendigung des extrakorporalen Verfahrens gedeutet werden.

Die verschiedenen vorstehend skizzierten Erklärungsansätze müssen jedoch insgesamt als rudimentär angesehen werden, da sie nicht Teil eines plausiblen Erklärungsmodells sind, sondern das Ergebnis einzelner klinischer Beobachtungen darstellen. In einem solchen Modell muß insbesondere die Tatsache berücksichtigt werden, daß sich im Laufe der Jahre bei den auslösenden Ereignissen eines fortgeschrittenen, progredienten ARDS quantitativ eine Wandlung vollzogen hat (siehe oben). Hinzu kommt auch die Beobachtung, daß in den letzten zwölf Jahren die Qualität der intensivmedizinischen Behandlung verbessert wurde und demzufolge auch der Schweregrad eines ARDS in vielen Fällen im Verlauf der Zeit eine mögliche andere Ausprägung gewonnen hat, auch wenn dies mit den derzeit angewendeten Bewertungssystemen nicht erfaßt wird.

Da es sich bei den Patienten mit einem fortgeschrittenen ARDS um eine insgesamt sehr inhomogene Gruppe von Patienten handelt, die außer in der allen gemeinsamen Schädigung von Lungenstruktur und -funktion nur punktuell Gemeinsamkeiten aufweisen, muß auch dieses Faktum Eingang in ein derartiges Modell finden. Da die Entwicklung eines derartigen Erklärungsmodells nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war und ein solches Modell auch bisher nicht publiziert wurde, bleibt dieser Mangel bestehen und muß bei der Interpretation der vorliegenden Daten berücksichtigt werden.

Werden vor diesem erkenntnistheoretischen Hintergrund die mit dieser Arbeit vorgelegten Daten hinsichtlich des Ausgangs des Krankheitsverlaufes miteinander verglichen, so findet sich unter der Anwendung eines heparinbeschichteten extrakorporalen Systems eine tendenziell höhere Überlebensrate als in der Vergleichsgruppe. Zudem konnte bei Anwendung eines heparinbeschichteten Systems die Dauer der Extrakorporalen Lungenunterstützung deutlich verlängert werden, wobei der therapeutische Vorteil dieser Zunahme der Behandlungszeit anhand der hier vorgelegten Daten nicht hinreichend bewertet werden kann.

4.2 Diskussion des zweiten Studienabschnittes

In diesem Studienabschnitt wurden die Auswirkungen eines Wechsels der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation in der

"MEDTRONIC-Gruppe" anhand hämodynamischer, pulmonaler und klinisch-chemischer Parameter untersucht. Dabei wurden als Meßzeitpunkte der Zustand unmittelbar vor (Ausgangswert) sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden nach dem Systemwechsel festgelegt und die erhobenen Meßwerte nach dem Wechsel mit dem Ausgangswert verglichen. Bei den fünfzig untersuchten Patienten wurde der erste Systemwechsel als Modell gewählt. Zu diesem Zeitpunkt hat bei allen Patienten eine Anpassung an die extrakorporale Zirkulation stattgefunden und weitere, den Ausgang des Krankheitsverlaufes determinierende Faktoren sind noch nicht erkennbar (Höltermann et al. [26]).

Die Diskussion der Ergebnisse muß sich auf die Interpretation der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungsergebnisse beschränken, da bei einer Literaturrecherche der vergangenen zwölf Jahre keine vergleichbaren Studien über den Einfluß der Extrakorporalen Lungenunterstützung auf die damit behandelten Patienten gefunden wurden.

4.2.1 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Insgesamt waren der Einfluß der Fremdoberfläche und der postulierten Mediatorenaktivierung auf die untersuchten hämodynamischen Parameter gering.

Auffällig war der kontinuierliche Abfall der Herzfrequenz nach dem Systemwechsel, der nach vierundzwanzig Stunden besonders ausgeprägt war ($p < 0,05$). Gleichzeitig stiegen der zentrale Venendruck und der pulmonalkapilläre Verschußdruck an. Diese Veränderungen konnten als Zunahme des intravasalen Volumens und der dadurch reflektorisch bedingten Herzfrequenzabnahme interpretiert werden.

Die system- und pulmonalarteriellen Drucke zeigten ebenso wie die entsprechenden vaskulären Widerstandswerte im Beobachtungszeitraum keine eindeutigen Veränderungen. Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Gefäßwiderstandes und damit des Perfusionsdruckes war eine medikamentöse Gegenregulation mit Noradrenalin notwendig.

Hervorzuheben war dabei der starke Anstieg des Noradrenalinbedarfs, wobei dieser bereits in der ersten Stunde ($p < 0,01$) und auch nach sechs Stunden ($p < 0,05$) beobachtet werden konnte. Die Konstanz der gemessenen arteriellen und pulmonalarteriellen Blutdruckwerte spiegelte die Effektivität dieser Maßnahme wieder.

Der Herzindex lag sechs Stunden nach dem Systemwechsel deutlich unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Da bei nur gering gestiegenen kardialen Füllungsdrucken nicht von einer Gefügedilatation des Herzens ausgegangen werden konnte, blieb als Erklärung dieses Phänomens letztlich nur ein direkter kardiodepressiver Effekt des Systemwechsels. Die Schlagarbeitsindices des Herzens waren bereits vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems

deutlich erniedrigt und fielen sechs Stunden nach dem Systemwechsel nochmals deutlich ab ($p < 0,05$). Es ist bekannt, daß ein ARDS in dieser Patientengruppe mit einer rechts- und linksventrikulären Pumpleistungsschwäche des Herzens verbunden ist. Der Wechsel des extrakorporalen Systems verstärkte dem Anschein nach vorübergehend diese Reduktion der kardialen Pumpfunktion.

Bis auf die Herzfrequenz und den Zentralen Venendruck lagen vierundzwanzig Stunden nach dem Systemwechsel alle gemessenen Parameter wieder im Bereich der Ausgangswerte. Während der vaskuläre Widerstandsverlust als Folge des Systemwechsels medikamentös behandelt wurde, hatten die kardialen Veränderungen keine therapeutischen Konsequenzen. Offensichtlich blieb dies ohne Folgen für den weiteren Verlauf. Die Reduktion der Herzauswurfleistung war offenbar von klinisch so geringer Relevanz, daß auf eine medikamentöse Intervention verzichtet werden konnte.

4.2.2 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Im Gegensatz zum kardiovaskulären System standen zur Beurteilung der pulmonalen Leistungseinschränkung wesentlich weniger Parameter zur Verfügung. Da eine der beiden spezifischen Organleistungen der Lunge, die Ventilation, von den Oxygenatoren der extrakorporalen Zirkulation übernommen wurde, war die Einschränkung der Kohlendioxid-Elimination bei den jeweils behandelten Patienten nicht beurteilbar. Letztlich ließ sich nur die Sauerstoffaufnahme unter der apnoeischen Oxygenierung durch die Lunge der Patienten anhand spezifischer Größen beurteilen. Dabei mußte berücksichtigt werden, daß ein Teil der Oxygenierung durch den extrakorporalen Kreislauf sichergestellt wurde.

Die Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, als von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration abhängige Größe, eignet sich nur unter standardisierten Bedingungen zum Vergleich der Oxygenierungsleistung. Der Oxygenierungsindex und der Sauerstoffquotient nach Benzer erlauben hingegen den Vergleich der Oxygenierungsleistung auch unter verschiedenen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen.

Die beiden letztgenannten Parameter zeigten eine ausgeprägte Verschlechterung der Oxygenierungsleistung eine und sechs Stunden nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems ($p < 0,001$). Vierundzwanzig Stunden später waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar, tendenziell wurden sogar bessere Werte erzielt.

Die Ursache für diese reduzierte kumulative Oxygenierungsleistung (Patientenlunge und extrakorporal gelegene Oxygenatoren) findet sich am ehesten im Bereich der Patientenlunge begründet und kann als Folge einer

Zunahme des interstitiellen Lungenödems infolge der durch den Kontakt mit einer neuen Fremdoberfläche hervorgerufenen Mediatorenaktivierung interpretiert werden (siehe auch 4.2.3).

Die im Blut der extrakorporalen Zirkulation nach Passage der Oxygenatoren gemessenen Sauerstoffpartialdruckwerte vor dem Wechsel des Systems und vierundzwanzig Stunden danach waren vergleichbar. Auch die Blutflussraten der extrakorporalen Zirkulation waren in beiden Gruppen nicht wesentlich verschieden. Die extrakorporale Zirkulation als Ursache der schlechteren kumulativen Oxygenierungsleistung nach dem Wechsel des Systems erscheint anhand dieser Daten unwahrscheinlich.

4.2.3 Extravaskuläres Lungenwasser

Eine naheliegende Erklärung für die Verschlechterung der Oxygenierungsleistung der Patientenlunge findet sich in der Zunahme des interstitiellen pulmonalen ödems. Diese Annahme wird durch die Tatsache belegt, daß der extravaskuläre Lungenwassergehalt, der in der prospektiv untersuchten Patientengruppe gemessen wurde, eine deutliche, wenn auch statistisch nicht signifikante Zunahme mit einem Maximum sechs Stunden nach dem Systemwechsel zeigte. Dies entsprach dem Verhalten der ebenfalls in der sechsten Stunde am stärksten beeinträchtigten Oxygenierungsleistung der Patientenlungen. < BR> Als Ursache dieser Veränderungen läßt sich auch hier eine Mediatorenaktivierung durch die neue Fremdoberfläche anführen. Dies würde sich über eine Zunahme der Kapillarpermeabilität und eine Verschiebung des Starling-Gleichgewichtes im Bereich der Lungenkapillaren erklären.

Der Vergleich des extravaskulären Lungenwassergehaltes mit dem Oxygenierungsindex und dem Sauerstoffquotient nach Benzer zeigte jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Korrelation. Knoch et al. [34] konnten in einer Untersuchung an vierzig Patienten mit einem ARDS ebenfalls keine Korrelation zwischen dem extravaskulären Lungenwassergehalt und der AaDO₂ finden.

Diese augenfällige Diskrepanz muß als Hinweis darauf gedeutet werden, daß das vorstehend angeführte Erklärungsmodell lückenhaft ist und die hier vorliegenden komplexen Zusammenhänge mit all ihren Implikationen bisher nur unzureichend beschrieben sind. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um durch neue Erkenntnisse den komplexen Gesamtzusammenhang in seine Teilbereiche zu gliedern und dadurch die allem Anschein nach vorhandenen Widersprüche aufzulösen. Dieses impliziert insbesondere die differenzierte Untersuchung der Mediatorenaktivierung sowie des Komplement und Gerinnungssystems.

Analog zu den Veränderungen der Hämodynamik waren die pulmonalen Auswirkungen des Systemwechsels von begrenzter Dauer. Vierundzwanzig

Stunden nach dem Systemwechsel war die Reduktion der Oxygenierungsleistung der Patientenlunge nicht mehr nachweisbar.

4.2.4 Klinisch-chemische Parameter

Das Verhalten der Leukozytenzahl unter extrakorporaler Zirkulation wurde in der zugänglichen Literatur nicht einheitlich bewertet. Während Dapper et al. [11] während der Phase der extrakorporalen Zirkulation bei kardiochirurgischen Eingriffen einen Anstieg der Leukozytenzahl sahen, zeigten Untersuchungen von Hocker et al. [25] bei Neugeborenen einen Abfall der absoluten Leukozytenzahl um fünfzig Prozent bereits zwei Stunden nach Beginn der extrakorporalen Lungenunterstützung. In der vorliegenden Studie war der Einfluß des Systemwechsels auf die Zahl der im peripheren Blut zirkulierenden Leukozyten gering. Der deutliche Abfall eine Stunde nach dem Systemwechsel konnte auch durch einen initialen Verdünnungseffekt bedingt sein, zumal er nur von kurzer Dauer war.

Die auffälligste Veränderung nach dem Systemwechsel war der rasche und langanhaltende Abfall der Thrombozytenzahl. Er erklärte sich aus der Aktivierung des Gerinnungssystems und aus der Adhäsion der Thrombozyten an der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation. [67] Auffallend war die auch nach vierundzwanzig Stunden noch deutlich erniedrigte Thrombozytenzahl. Ob ein fortbestehender Verbrauch oder eine Synthesestörung Ursache der langanhaltenden Thrombozytopenie war, ließ sich nicht beurteilen. Vergleichbare Ergebnisse finden sich in verschiedenen Studien. Bell et al. [6] beobachteten bei Neugeborenen, die mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelt wurden, einen langanhaltenden Abfall der Thrombozytenzahl um durchschnittlich 42 % bereits eine Stunde nach Beginn der Behandlung. Ezaki et al. [14] fanden in einer tierexperimentellen Studie mit einer heparinisierten und einer nichtheparinisierten extrakorporalen Lungenunterstützung einen Abfall der Thrombozytenzahl um jeweils durchschnittlich 50 % bei einer Untersuchungsdauer von zehn Tagen.

Die anderen klinisch-chemischen Parameter wurden durch den Wechsel des extrakorporalen Systems nicht beeinflusst. Eine Zunahme von Funktionsstörungen der Leber oder Nieren durch eine arterielle Hypoxämie oder Mediatorenaktivierung war anhand der gemessenen Parameter innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht nachweisbar.

4.3 Ergebnisse des dritten Studienabschnittes

Der Vergleich der demographischen und epidemiologischen Daten vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung zeigte nur geringe Unterschiede

zwischen den überlebenden Patienten und den verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe".

4.3.1 Epidemiologische Parameter

In der Gruppe der Überlebenden war die Dauer der Vorbehandlung länger und das Ausmaß der Lungenschädigung tendenziell ausgeprägter, ohne daß diese Unterschiede Signifikanzniveau erreichten.

Lediglich das Alter erlaubte eine deutliche Unterscheidung zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe". Ein Alter über dreißig Jahren ging mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher. Von allen Patienten unter dreißig Jahren überlebten 66,7 % das ARDS, in der Altersgruppe der über dreißigjährigen Patienten fanden sich nur noch 34,3 % Überlebende ($p < 0,01$).

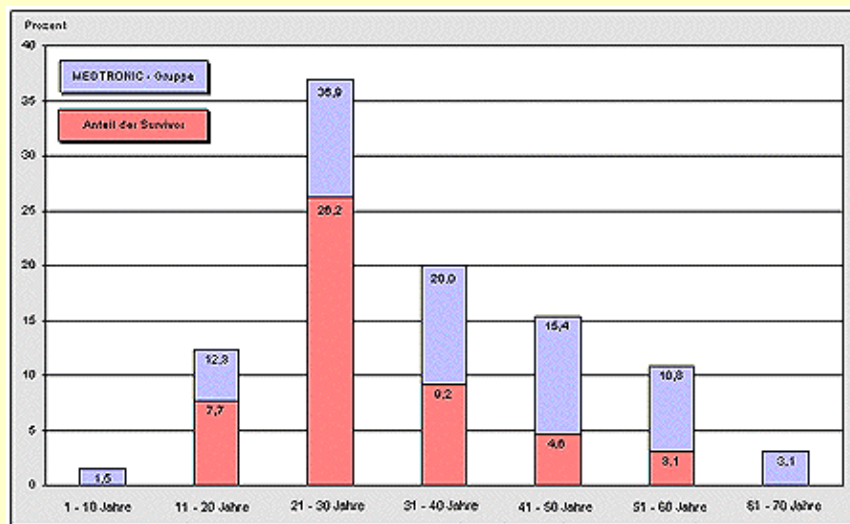


Abbildung 8.1 Überlebenswahrscheinlichkeit in der "MEDTRONIC-Gruppe", aufgeschlüsselt nach Altersklassen (n = 65, angegeben sind jeweils relative Anteile bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten)

In der SCIMED-Gruppe" war dieser Unterschied nicht eindeutig. In der Gruppe der Patienten unter dreißig Jahren überlebten 50,0 % die Erkrankung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der über dreißigjährigen Patienten lag bei 38,7 % ($p > 0,05$).

Der statistische Vergleich der "MEDTRONIC-Gruppe" mit der "SCIMED-Gruppe" zeigte keine wesentlichen Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Altersklassen ($p > 0,05$). Tendenziell überlebten aber von allen Patienten unter dreißig Jahren in der "MEDTRONIC-Gruppe" 16,7 % mehr die Erkrankung als in der "SCIMED-Gruppe". Offensichtlich profitierten insbesondere Patienten unter dreißig Jahren von der Einführung der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation. Dies kann auf eine Abnahme der blutungsbedingten Komplikationen in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein (siehe auch Kapitel 4.1).

Die Behandlung mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung wurde entweder nach weitgehender Besserung der Lungenfunktion oder ausbleibender Besserung und Eintreten einer letalen Komplikation beendet. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in der "MEDTRONIC-Gruppe" war in der Gruppe der Verstorbenen deutlich länger als in der Gruppe der Überlebenden. Die Ursache war am ehesten eine langsamere oder ausbleibende Restitution der Lungenfunktion.

Die Funktionsdauer der heparinbeschichteten extrakorporalen Systeme war in der Gruppe der Überlebenden signifikant länger, die Zahl der erforderlichen Wechsel der extrakorporalen Systeme signifikant niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen. Knoch et al. [33] fanden häufiger einen Plasmaverlust aus den Oxygenatoren bei Patienten mit Hyperbilirubinämie und Pankreatitis. Die gefundenen Bilirubinkonzentrationen im Serum lagen zum Zeitpunkt des ersten Wechsels des extrakorporalen Systems bei den Verstorbenen unwesentlich höher als bei den Überlebenden, jedoch kann ein Einfluß auf die Funktionsdauer der extrakorporalen Systeme nicht ausgeschlossen werden.

In der "MEDTRONIC-Gruppe" verstarben achtzehn Patienten während der Extrakorporalen Lungenunterstützung. Vierzehn erfolgreich von der extrakorporalen Zirkulation entwöhnten Patienten verstarben später unter dem Vollbild eines Multiorganversagens bei weiterhin gebesserter Lungenfunktion.[26] Vergleich man die Dauer der Nachbeatmung dieser Patienten mit der Gruppe der überlebenden Patienten, so fand sich mit 45,0 (SD \pm 33,1) Tagen eine deutlich längere Nachbeatmungsdauer ($p < 0,001$).

4.3.2 Parameter der Herz- und Kreislauffunktion

Im Laufe der Behandlung traten zunehmende Unterschiede in den klinischen Parametern zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen auf. Zum Zeitpunkt des ersten Systemwechsels konnten jedoch nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen beobachtet werden. Die zu erwartende Beeinflussung durch den Systemwechsel sollte theoretisch in beiden Gruppen vergleichbar groß sein.

Die verschiedenen hämodynamischen Parameter vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems waren mit Ausnahme des Noradrenalinbedarfs in den beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander verschieden. Der Noradrenalinbedarf war in der Gruppe der Verstorbenen deutlich höher als in der Gruppe der Überlebenden ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu fand sich der systemarterielle Widerstand niedriger als bei den Überlebenden.

Im Anschluß an den Wechsel des extrakorporalen Systems stieg der Noradrenalinbedarf in beiden Gruppen an. Während die Patienten in der Gruppe der Überlebenden nach einer und sechs Stunden einen deutlich höheren Noradrenalinbedarf aufwiesen als vor dem Wechsel ($p < 0,05$), war der Anstieg in der Gruppe der Verstorbenen nicht signifikant. Ausgehend von einem niedrigeren Ausgangsniveau war der Anstieg in absoluten Werten in der Gruppe der Überlebenden größer als in der Gruppe der Verstorbenen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen blieb jedoch während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant. In beiden Gruppen war nach vierundzwanzig Stunden der ursprüngliche Noradrenalinbedarf wieder erreicht.

Der systemarterielle Gefäßwiderstand fiel in der Gruppe der Verstorbenen deutlicher ab als in der Gruppe der Überlebenden: Beim Gruppenvergleich über den gesamten Beobachtungszeitraum war dieser nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems in der Gruppe der später verstorbenen Patienten deutlich niedriger als in der Gruppe der Überlebenden ($p < 0,05$).

Der erhöhte Katecholaminbedarf und der erniedrigte systemarterielle Gefäßwiderstand können als Ausdruck einer bereits zu diesem frühen Zeitpunkt verstärkten Mediatorenaktivität oder einer schlechter beherrschten

Infektsituation in der Gruppe der verstorbenen Patienten gedeutet werden.

4.3.3 Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge

Die Gruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Systemwechsels hinsichtlich der Oxygenierungsleistung der Patientenlungen vergleichbar.

In beiden Gruppen kam es nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation zu einer Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches, gemessen am Oxygenierungsindex und dem Quotienten nach Benzer. Im Gruppenvergleich fanden sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch erreichte die Verschlechterung der Oxygenierungsleistung eine und sechs Stunden nach dem Systemwechsel in der Gruppe der Verstorbenen das definierte Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel war die Oxygenierungsleistung der Patientenlungen wieder auf dem Niveau des Ausgangswertes.

4.3.4 Extravaskuläres Lungenwasser

Das extravaskuläre Lungenwasser wurde bei zwölf prospektiv untersuchten Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" bestimmt. Es zeigte sich eine im Mittel mehr als dreifache Steigerung gegenüber dem Normalwert von drei bis fünf Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht.

Bereits vor dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation fand sich zwischen den beiden Gruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des extravaskulären Lungenwassergehaltes ($p < 0,05$).

Der Verlauf des extravaskulären Lungenwassergehaltes im Beobachtungszeitraum war in beiden Gruppen identisch. Sechs Stunden nach dem Wechsel wurde ein Maximum erreicht, vierundzwanzig Stunden später lagen die Werte wieder im Ausgangsbereich. Auch hier fand sich bei beiden Gruppen keine Korrelation zwischen dem Lungenwassergehalt und dem Oxygenierungsindex. Aus den beobachteten Veränderungen des extravaskulären Lungenwassergehaltes in dem prospektiv untersuchten Patientenkollektiv der "MEDTRONIC-Gruppe" lassen sich drei Folgerungen ableiten:

1. Der extravaskuläre Lungenwassergehalt korrelierte nicht mit der Veränderungen der Oxygenierungsleistung der Patientenlunge.
2. Nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems stieg der extravaskuläre Lungenwassergehalt vorübergehend an. Dieser Anstieg wurde begleitet von einer reversiblen Verschlechterung der Oxygenierungsleistung der Patientenlunge.

3. Die Messung des extravaskulären Lungenwassergehaltes zum Zeitpunkt des ersten Systemwechsels erlaubte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent eine Unterscheidung zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.

4.3.5 Klinisch-chemische Parameter

Der maximale Abfall der Leukozytenzahl war in beiden Gruppen mit rund neun Prozent vergleichbar. Auch der Abfall der Thrombozytenzahl war in beiden Gruppen mit maximal achtzehn Prozent des Ausgangswertes vergleichbar. In keiner der Gruppen kam es zu einer Erholung der Thrombozytenzahl im Beobachtungszeitraum.

Die Serumkonzentrationen von Laktat und C-reaktivem Protein waren in der Non-Survivor-Gruppe tendenziell höher als in der Survivor-Gruppe. In beiden Gruppen fiel der Laktatwert ab. Das C-reaktive Protein war vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden. Dies könnte Ausdruck einer ausgeprägteren Entzündungsreaktion und Mediatorenaktivierung sein.

In keiner Gruppe kam es zu Veränderungen organspezifischer Parameter. Weder Nieren- noch Leberfunktion, soweit dieses durch die gemessenen Kenngrößen darstellbar war, wurden durch den Wechsel des extrakorporalen Systems beeinflusst.

4.4 Konsequenzen für das Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung

Im Jahr 1989 wurden in Marburg mit Heparin beschichtete Schlauchsysteme und Kapillaroxygenatoren in das Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung eingeführt. Verschiedene Studien und Einzelfallberichte der vergangenen Jahre beschrieben die Vorteile der Heparinbeschichtung in einer möglichen Reduktion der erforderlichen Antikoagulantendosis und dem dadurch verringerten Blutungsrisiko, der verminderten Aktivierung des Komplementsystems und der technischen Vereinfachung in der Durchführung des Verfahrens. [10,15,33,47]

Müller et al. [56] und Gardinali et al. [17] zeigten, daß die Extrakorporale Lungenunterstützung zu einer rasch reversiblen Steigerung der Komplementaktivität führte. Hirthler et al. [24] beobachteten nach Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung eine Steigerung der Komplementaktivität und der Prostaglandinsynthese. Nach sechsunddreißig Stunden war eine generalisierte Entzündungsreaktion nachweisbar. Die Konzentration des Endotoxin, der freien Sauerstoffradikale und des Tumornekrosefaktors waren deutlich erhöht. Pulmonale, renale und kardiale Funktionsstörungen während

der extrakorporalen Lungenunterstützung führten die Autoren auf die generalisierte Entzündungsreaktion im Sinne eines "Sepsissyndroms" zurück. Bei keinem der hier untersuchten Patienten traten nach dem Wechsel des extrakorporalen Systems Organfunktionsstörungen auf. Alle beobachteten hämodynamischen und pulmonalen Veränderungen waren vierundzwanzig Stunden später nicht mehr nachweisbar. Wesentliche Parameter, wie der Oxygenierungsindex, das extravaskuläre Lungenwasser und der Katecholaminbedarf waren nach dem Systemwechsel tendenziell sogar gebessert. Dies bestätigt die Beobachtungen von Müller et al. [56], die eine nur kurzfristige, reversible Komplementaktivierung beobachteten. Bei fünfundachtzig Prozent der Patienten waren zwei oder mehr Systemwechsel notwendig. Der richtige Zeitpunkt für einen Systemwechsel ließ sich nicht eindeutig festlegen. Mehrere Gründe sprachen für ein möglichst langes Hinauszögern eines Systemwechsels. Dazu zählten die hohen Kosten eines neuen extrakorporalen Systems, das Gefährdungspotential, welches grundsätzlich ein solcher Wechsel für den Patienten darstellen kann, das Infektionsrisiko durch den zusätzlichen Blutbedarf und Störungen des Gerinnungssystems, insbesondere die langanhaltende Thrombozytopenie. Die Indikation für einen Wechsel des extrakorporalen Systems wird hauptsächlich anhand des über die Oxygenatoren stattfindenden Plasmaverlustes gestellt. Selten ist ein derartiger Wechsel durch Thrombenbildung im extrakorporalen Kreislauf oder durch einen das Verfahren limitierenden Funktionsverlust der Oxygenatoren begründet. [33]

Die vergleichende Auswertung der Daten von einhundertdreißig Patienten zeigt, daß mit dem Einsatz der heparinbeschichteten KapillarOxygenatoren aus Polypropylen die Überlebensrate insbesondere der unter dreißigjährigen Patienten ansteigt. Die notwendigen Wechsel des extrakorporalen Systems stellen keinen Nachteil im Therapiekonzept der Extrakorporalen Lungenunterstützung dar. Sie führen zu einer nur wenige Stunden andauernden Verschlechterung des klinischen Zustandes, gefährden die Patienten aber nicht.

Die auffälligste Veränderung, die mit der Einführung der heparinbeschichteten extrakorporalen Systeme zu beobachten ist, ist die deutliche Verlängerung der Therapiedauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung. Die notwendigen Systemwechsel verschlechtern den Status eines Patienten um weniger als einen Tag. Bei durchschnittlich zwei bis drei Systemwechseln pro Patient wäre eine durchschnittliche Verlängerung der Behandlungszeit um maximal drei Tage zu erwarten gewesen. Aus den gewonnenen Daten läßt sich diese Diskrepanz nicht erklären. Das Ergebnis zeigt jedoch, daß durch den Einsatz der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation eine Verdoppelung der Therapiedauer ohne eine zusätzliche Gefährdung des Patienten möglich ist.

Es bleiben am Ende der Untersuchung noch viele Fragen unbeantwortet und sollten zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben. Bisher existieren keine größeren klinischen Studien über das Ausmaß der Komplementaktivierung, der Aktivierung des Prostaglandinstoffwechsels und anderer Entzündungsmediatoren beim ARDS unter den Bedingungen der heparinbeschichteten Extrakorporalen Lungenunterstützung. Auch fehlen bislang Untersuchungen über die zelluläre und humorale Abwehrlage dieser Patienten und den Einfluß der Extrakorporalen Lungenunterstützung auf die Immunabwehr.

Die zur Zeit kommerziell erhältlichen heparinbeschichteten Systeme ermöglichen eine wichtige Vereinfachung und Verbesserung des Verfahrens der Extrakorporalen Lungenunterstützung. Wesentliche Kritikpunkte sind die Dauerhaftigkeit und Qualität der Heparinbeschichtung, die strömungsmechanischen Eigenschaften der Oxygenatoren, die langsam einsetzende Funktionsabnahme und die zunehmenden Plasmaverluste der extrakorporalen Systeme.

Das Ziel muß ein langlebiges extrakorporales System mit einer vollständig biokompatiblen Oberfläche sein. Durch den Einsatz dieses Systems darf keine zusätzliche Aktivierung der Entzündungsmediatoren, des Komplement- und des Gerinnungssystems noch eine Hämolyse auftreten. Die Funktionalität des Systems muß auch nach mehreren Wochen noch unverändert sein und die Behandlung eines Patienten mit einem einzigen extrakorporalen System über einen langen Zeitraum ermöglichen. Diese Vorgaben werden augenscheinlich bisher nicht erfüllt.

Kapitel 5

Inhaltsverzeichnis

5	<u>Zusammenfassung</u>
5.1	<u>Einleitung</u>
5.2	<u>Fragestellung</u>
5.3	<u>Methodik</u>
5.4	<u>Ergebnisse</u>
5.5	<u>Diskussion</u>

5 Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Die Extrakorporale Lungenunterstützung beim fortgeschrittenen ARDS ist eine seit 1980 klinisch erprobte Therapie. Der extrakorporale Sauerstoff- und Kohlendioxidtransfer erfolgt in heparinbeschichteten Oxygenatoren aus Polypropylen. Undichtigkeiten und eine Funktionsabnahme der Oxygenatoren erfordern in Zeitabständen von fünf bis sieben Tagen einen Wechsel des extrakorporalen Systems. In der Folge kommt es zu reversiblen Veränderungen kardiozirkulatorischer, pulmonaler und klinisch-chemischer Parameter. Als Ursache dieser Veränderungen wird eine Stimulation des im Rahmen der Grunderkrankung bereits aktivierten Komplementsystems durch die extrakorporale Zirkulation angenommen.

5.2 Fragestellung

Die Studie untersucht die Auswirkungen der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation und der Systemwechsel auf den Krankheitsverlauf und spezifische klinische Parameter bei Patienten mit einem fortgeschrittenen ARDS.

5.3 Methodik

Zunächst wurden epidemiologische und pulmonale Daten und Krankheitsverläufe zweier Patientengruppen miteinander verglichen. Alle Patienten wurden wegen eines fortgeschrittenen ARDS mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung behandelt. Eine Gruppe wurde von

1984 bis 1989 mit einem nicht beschichteten extrakorporalen System und Oxygenatoren aus Silikon behandelt (SCIMED-Gruppe). Eine zweite Gruppe wurde von 1990 bis 1995 mit einem heparinbeschichteten System und Oxygenatoren aus Polypropylen behandelt (MEDTRONIC-Gruppe). In einem zweiten Studienabschnitt wurden die Auswirkungen eines Wechsels des extrakorporalen Systems in der "MEDTRONIC-Gruppe" auf kardiozirkulatorische, pulmonale und klinisch-chemische Kenngrößen über einen Zeitraum von vierundzwanzig Stunden untersucht. Der dritte Studienabschnitt verglich die überlebenden und verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" miteinander. Alle Patienten, die erfolgreich von der Beatmung entwöhnt und in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt wurden, galten als Überlebende, alle anderen als Verstorbene. Die Krankheitsverläufe und Effekte der Systemwechsel in den beiden Untergruppen wurden miteinander verglichen. Nach Überprüfung der Normalverteilung wurden in allen Studienabschnitten statistische Kennwerte bestimmt. Anschließend erfolgte der Vergleich der erhobenen Parameter mit entsprechenden Testverfahren.

5.4 Ergebnisse

Die beiden Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen und epidemiologischen Merkmale, der pulmonalen Funktionseinschränkung und der Dauer der Vorbehandlung vergleichbar. Die Behandlungsdauer mit der extrakorporalen Lungenunterstützung war in der "MEDTRONIC-Gruppe" deutlich länger ($p < 0,05$). Ohne wesentlichen Unterschied waren die Beatmungsdauer nach der Extrakorporalen Lungenunterstützung und die Gesamtbeatmungsdauer. Die Überlebensrate lag in der "SCIMED-Gruppe" mit 44,6 % unwesentlich niedriger als in der "MEDTRONIC-Gruppe" mit 50,8 %. Im zweiten Studienabschnitt fanden sich nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation teilweise deutliche Veränderungen der untersuchten Kenngrößen.

Die Herzfrequenz fiel im Beobachtungszeitraum wesentlich ab ($p < 0,05$). Der zentrale Venendruck stieg in dieser Zeit deutlich an ($p < 0,05$). Der Herzindex und der rechts- und linksventrikuläre Schlagarbeitsindex zeigten eine vorübergehende deutliche Abnahme ($p < 0,05$). Der systemarterielle und pulmonalarterielle Blutdruck, der pulmonalkapillärer Verschlußdruck, der Schlagvolumenindex und die system- und pulmonalarteriellen Gefäßwiderstände veränderten sich im Beobachtungszeitraum nur unwesentlich. Der Noradrenalinbedarf stieg deutlich an mit einem Maximum nach sechs Stunden ($p < 0,05$) und erreichte nach vierundzwanzig Stunden wieder das Ausgangsniveau.

Die Sauerstoffaufnahme der Patientenlunge verschlechterte sich eine und sechs Stunden nach dem Wechsel deutlich ($p < 0,001$). Am Ende des

Beobachtungszeitraumes war der Ausgangswert wieder erreicht. Die Beatmungsparameter änderten sich nicht. Das extravaskuläre Lungenwasser war bereits initial auf das dreifache der Norm erhöht. Es erreichte sechs Stunden nach dem Systemwechsel ein Maximum. Vierundzwanzig Stunden später war es geringfügig unter den Ausgangswert abgefallen. Keine der Veränderungen erreichte das statistische Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Eine Korrelation mit dem Oxygenierungsindex bestand nicht.

Von den untersuchten klinisch-chemischen Parametern änderte sich nur die Thrombozytenzahl signifikant. Eine Stunde nach dem Systemwechsel fiel sie deutlich ab und stieg im weiteren Beobachtungszeitraum nicht mehr an ($p < 0,001$). Die Leukozytenzahl und die im Plasma oder Serum bestimmten Parameter Laktat, C-reaktives Protein, Bilirubin, Pseudocholinesterase, Albumin, Kreatinin und Harnstoff änderten sich nicht wesentlich.

Die im dritten Studienabschnitt untersuchten demographischen und epidemiologischen Kenngrößen der "MEDTRONIC-Gruppe" und der pulmonale Status vor Beginn der extrakorporalen Lungenunterstützung wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Untergruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten auf. Deutlich unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich des Alters ($p < 0,05$). In der Gruppe der Überlebenden lag der Altersdurchschnitt im Mittel bei 29,5 Jahren, in der Gruppe der Verstorbenen im Mittel bei 37,0 Jahren. Insbesondere Patienten unter dreißig Jahren profitierten von der Einführung der heparinbeschichteten extrakorporalen Zirkulation. Die Überlebensrate lag mit 66,7 % deutlich höher als die Überlebensrate der über dreißigjährigen Patienten mit 34,3% ($p < 0,01$). In der "SCIMED-Gruppe" war die Überlebensrate dagegen nicht wesentlich vom Alter abhängig.

Die Vorbeatmungsdauer der überlebenden und verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" war vergleichbar. Die durchschnittliche Dauer der Extrakorporalen Lungenunterstützung war mit im Mittel 19,1 Tagen in der Gruppe der Verstorbenen verglichen mit im Mittel 14,5 Tagen in der Gruppe der Überlebenden signifikant länger ($p < 0,05$). Demgegenüber wurden die Überlebenden nach der Extrakorporalen Lungenunterstützung deutlich länger als die Vergleichsgruppe beatmet ($p < 0,05$). Die Funktionsdauer eines extrakorporalen Systems lag in der Gruppe der Überlebenden im Mittel bei 7,1 Tagen, in der Gruppe der Verstorbenen im Mittel bei 5,3 Tagen ($p < 0,05$).

Im Gruppenvergleich fand sich vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems bei den Verstorbenen ein tendenziell niedrigerer systemarterieller Gefäßwiderstand. Nach dem Wechsel war der Unterschied deutlich nachweisbar ($p < 0,05$). In beiden Gruppen stieg der Noradrenalinbedarf eine und sechs Stunden nach dem Wechsel an. Diese Zunahme erreichte bei den Überlebenden das Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden lag die Noradrenalinindosierung in beiden Gruppen wieder im Ausgangsbereich. Der Noradrenalinbedarf der Verstorbenen lag an allen

Meßzeitpunkten deutlich über dem der Überlebenden ($p < 0,05$). Die anderen hämodynamischen Kenngrößen änderten sich nicht wesentlich.

Die Sauerstoffaufnahme verschlechterte sich in beiden Gruppen nach dem Systemwechsel vorübergehend. Die Veränderung in der Gruppe der Verstorbenen erreichte das Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Nach vierundzwanzig Stunden war in beiden Gruppen der Ausgangswert wieder erreicht. Die Sauerstoffaufnahme in der Gruppe der Verstorbenen war konstant schlechter als in der Gruppe der Überlebenden, ohne daß diese Unterschiede Signifikanzniveau erreichten.

Das extravaskuläre Lungenwasser der Überlebenden war bereits initial auf das Dreifache der Norm erhöht. Es erreichte sechs Stunden nach dem Systemwechsel ein Maximum ($p > 0,05$). In der Gruppe der Verstorbenen war das extravaskuläre Lungenwasser vor dem Wechsel auf das fünffache der Norm erhöht. Es stieg sechs Stunden nach dem Systemwechsel auf ein Maximum an ($p > 0,05$). In beiden Gruppen fand sich vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel ein geringfügig niedrigeres extravaskuläres Lungenwasser als zuvor. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war vor und sechs und vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel signifikant ($p < 0,05$).

Die klinisch-chemischen Funktions- und Entzündungsparameter wiesen vor dem Systemwechsel keine wesentlichen Unterschiede auf. Die Thrombozytenzahl fiel in beiden Gruppen eine Stunde nach dem Systemwechsel deutlich ab und stieg im Beobachtungszeitraum nicht mehr an ($p < 0,001$). Die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins fiel in der Gruppe der Überlebenden nach dem Wechsel ab. In der Gruppe der Verstorbenen stieg die Konzentration im Serum an. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Serumkonzentrationen von Laktat, Bilirubin, Pseudocholinesterase, Albumin, Kreatinin und Harnstoff wiesen im gesamten Beobachtungszeitraum keine nennenswerten Unterschiede auf.

5.5 Diskussion

Die Patienten der "SCIMED-Gruppe" und der "MEDTRONIC-Gruppe" unterschieden sich vor Beginn der extrakorporalen Lungenunterstützung hinsichtlich demographischer, epidemiologischer und pulmonaler Kenngrößen nicht. Offensichtlich fand in den Jahren von 1984 bis 1995 trotz zunehmender Popularität des Verfahrens der Extrakorporalen Lungenunterstützung keine Veränderung in den Verlegungsstrategien der vorbehandelnden Kliniken statt. Die Behandlungsdauer mit der Extrakorporalen Lungenunterstützung verlängerte sich mit der Einführung der heparinbeschichteten Systeme deutlich um rund sieben Tage, ohne daß ein negativer Einfluß auf die Überlebensrate der Patienten erkennbar war. Die erhobenen Daten konnten diese Veränderung nicht hinreichend erklären.

Der erste Wechsel eines heparinbeschichteten extrakorporalen Systems in

der "MEDTRONIC-Gruppe" führte zu einer vorübergehenden Verschlechterung der kardiozirkulatorischen Parameter, der pulmonalen Sauerstoffaufnahme und des extravaskulären Lungenwassergehaltes mit einem Maximum der Veränderungen nach sechs Stunden. Keine dieser Veränderungen war für die Patienten bedrohlich. Vierundzwanzig Stunden nach dem Wechsel war der Ausgangsstatus wieder erreicht. Die Thrombozytenzahl fiel deutlich ab. Vierundzwanzig Stunden später war die Thrombozytenzahl weiterhin signifikant erniedrigt. Die Ursache dieser Veränderungen kann durch eine Mediatorenaktivierung durch die neue Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation bedingt sein. Das Ausmaß der Lungenschädigung vor Beginn der Extrakorporalen Lungenunterstützung und die Dauer der Vorbeatmung war bei den überlebenden und verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" gleich. Ein Alter unter dreißig Jahren war in der "MEDTRONIC-Gruppe mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose verbunden. Die Überlebensrate der unter Dreißigjährigen war in der "MEDTRONIC-Gruppe" tendenziell höher als in der "SCIMED-Gruppe".

Die hämodynamischen Parameter der Überlebenden und Verstorbenen der "MEDTRONIC-Gruppe" waren zum Zeitpunkt des ersten Systemwechsels vergleichbar. Der Systemwechsel führte zu gleichartigen Veränderungen der Hämodynamik. Der deutlich höhere Arterienolbedarf in der Gruppe der Verstorbenen bei niedrigerem systemarteriellen Gefäßwiderstand kann Ausdruck einer verstärkten Mediatorenaktivierung sein.

Der pulmonale Status war zum Zeitpunkt des ersten Systemwechsels bei Überlebenden und Verstorbenen vergleichbar. Der Systemwechsel führte in beiden Gruppen zu einer reversiblen Verschlechterung der pulmonalen Sauerstoffaufnahme. Die Ursache war eine Zunahme des pulmonalen Ödems. Das extravaskuläre Lungenwasser erlaubte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent zum Zeitpunkt des ersten Wechsels des extrakorporalen Systems eine Differenzierung zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen der "MEDTRONIC-Gruppe".

Folgende Schlußfolgerungen für das Verfahren der Extrakorporalen Lungenunterstützung ergaben sich aus der vorliegenden Untersuchung:

- Die Einführung des heparinbeschichteten extrakorporalen Systems in die ECLA führt zu einer geringfügigen Zunahme der Gesamtüberlebensrate. Die Überlebensrate der unter dreißigjährigen Patienten nimmt wesentlich zu ($p < 0,01$).
- Die Einführung des heparinbeschichteten extrakorporalen Systems ermöglicht eine deutliche Verlängerung der Behandlungsdauer mit der ECLA ohne eine Zunahme der Letalität.
- Der Wechsel eines heparinbeschichteten extrakorporalen Systems führt zu einer reversiblen Verschlechterung einiger kardiozirkulatorischer

Parameter und der Oxygenierungsleistung der Patientenlunge. In der Gruppe der Verstorbenen sind die Auswirkungen auf die untersuchten kardiozirkulatorischen und pulmonalen Parameter teilweise ausgeprägter als bei den Überlebenden. Der Wechsel stellt jedoch keine wesentliche Gefahr für den Patienten dar.

- Es existiert bisher keine "ideale" extrakorporale Zirkulation. Verbesserungen insbesondere auf dem Gebiet der Biokompatibilität der Oberflächen und der Lebensdauer der extrakorporalen Systeme sind wichtige Forderungen, die bisher nicht erfüllt sind.
 - Angesichts der Komplexität des Krankheitsbildes und des langen Beobachtungszeitraumes von zwölf Jahren müssen voreilige Schlußfolgerungen vermieden werden und weitergehende Untersuchungen sich anschließen.
-

Kapitel 6

6 Literaturverzeichnis

- [1] Artigas A., Deutschmann C., Falke K.J.,
Kuhlen R., Lewandowski K., Metz J., Preiss
H.
Incidence, severity, and mortality of acute
respiratory failure in Berlin, Germany.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1121 -
1125

- [2] Artigas A.
Adult respiratory distress syndrome: changing
concepts of clinical evolution and recovery
In Vincent J.L., Update in intensive care and
emergency medicine Vol. 5
Springer (Berlin, Heidelberg, New York,
Tokyo) 1991

- [3] Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L.,
Levine B.E.
Acute respiratory distress in adults
Lancet 1967; 2: 319 - 323

- [4] Begemann H., Rastetter J.
Klinische Hämatologie
Thieme (Stuttgart) 1986

- [5] Bell R.C., Coalson J.J., Smith J.D., Johanson
W.G.
Multiple organ system failure and infection in
adult respiratory di-stress syndrome
Ann Int Med 1983; 99: 293 - 298

- [6] Bell W., Kickler T.S., Ness P., Robinson T.M.,
Walker L.K.
Effect of extracorporeal membrane
oxygenation on platelets in newborns.

Crit Care Med 1993; 21: 1029 - 1034

- [7] Benutzerhandbuch Microsoft Excel® 5.0
Microsoft Corporation (Redmond) 1994

- [8] Benzer H., Haider W., Mutz N., Geyer A.,
Goldschmied W., Pauser G., Baum M.
Der alveolo-arterielle Sauerstoffquotient =
Quotient³ = (pAO₂ - paO₂) / pAO₂
Anaesthesist 1979; 28: 533 - 539

- [9] Bindslev L., Gouda I., Inacio J., Kodama K.,
Lagegren H., Larm O., Nilsson E., Olsson P.
Extracorporeal elimination of carbon dioxide
using a surfaceheparinized veno-venous
bypass system
ASAIO Trans 1986; 32: 530 - 533

- [10] Bjertnaes L., Vaage J., Almdahl S.M., Lie M.,
Nilsen P.A., Hansen K., Solbo J., Jolin A.,
Hotvedt R., Olafsen K., Brondbo A., Thoner
J., Gjelbert M., Hevroy O., Bjorsvik G.,
Hesselberg N., Bergland N., Sivertsen O.
Extracorporeal membrane oxygenation
(ECMO) as lung or heart assist
Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 293 - 301

- [11] Dapper F., Neppi H., Wozniak G., Strube I.,
Boldt J., Hehrlein F.W., Neuhaus H.
Influence of 4 different membrane
oxygenators on inflammation-like processes
during extracorporeal circulation with pulsatile
and non-pulsatile flow
Eur J Cardiothorac Surg 1992; 6: 18 - 24

- [12] Dreyfuss D., Basset G., Soler P., Saumon G.
Permeability pulmonary edema due to
ventilation with high peak air-way pressure is
related to changes in volume not pressure

Am Rev Respir Dis 1986; 133: A 266

- [13] European ARDS Collaborative Working Group
Adult respiratory distress syndrome (ARDS).
Clinical predictors, pro-gnostic factors and outcome
Intensive Care Med 1988; 14 (Suppl): 300 - 309

- [14] Ezaki K.
Changes in platelets and blood coagulation during prolonged ECLA with a heparin bonded hollow fiber membrane lung
Masui 1990; 39: 845 - 853

- [15] Fjalldal O., Torfason B., Onundarson P.T., Thorsteinsson A., Vigfusson G., Stefansson T., Magnusson V.
Prolonged extracorporeal lung assistance without systemic heparinization
Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 115 - 120

- [16] Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T.
Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions
Ann Int Med 1983; 98: 593 - 597

- [17] Gardinali M., Cicardi M., Frangi D., Bergamaschini L., Gallazi M., Gattinoni L., Agostoni A.
Studies in complement activation in ARDS patients treated by long-term extracorporeal CO₂-removal
Int J Artif Organs 1985; 8: 135 - 140

- [18] Gattinoni L., Agostoni A., Pesenti A., Pelizzola A., Rossi G.P., Langer M., Vesconi S., Uziel L., Fox U., Longoni F., Kolobow T.,

- Damia G.
Treatment of acute respiratory failure with
low-frequency positive-pressure ventilation
and extracorporeal removal of CO₂.
Lancet 1980; 2: 292 - 294
- [19] Gu Y.J., Boonstra P.W., Akkermann C.,
Mungroop H., Tigchelaar I., van Oeveren W.
Blood compatibility of two different types of
membrane oxygenator during
cardiopulmonary bypass in infants
Int J Artif Organs 1994; 17: 543 - 548
- [20] Haeckel R.
Hyperlactatämie und Lactatacidose.
Pathogenese und diagnostische Bedeutung
Med Labor 1981; 34: 93 - 99
- [21] Herrmann C., Peters F., Roßler G.
Stat View® 4.5 (Abacus Concepts® Inc.;
Berkeley, USA)
Pandasoft (Berlin) 1995
- [22] Hill, J.D., O'Brien T.G., Murray J.P.
Prolonged extracorporeal oxygenation for
acute post-traumatic respiratory failure
(shock-lung-syndrome)
N Engl J Med 1972; 286: 629 - 634
- [23] Hind C.R., Pepys M.B.
The role of serum CRP measurement in
clinical practice
Int Med Specialist 1984; 5: 112 - 119
- [24] Hirthler M., Simoni J., Dickson M.
Elevated levels of endotoxin, oxygen-derived
free radicals and cytokines during
extracorporeal membrane oxygenation
J Pediatr Surg 1992; 27: 1199 -1202

- [25] Hocker J.R., Wellhausen S.R., Ward R.A.,
Simpson P.M., Cook L.N.
Effect of extracorporeal membrane
oxygenation on leukocyte functions in
neonates
Artif Organs 1991; 15: 23 - 28

- [26] Höltermann W., Geppert P., Krämer M.,
Lukasewitz P., van Wickern M.
Epidemiologie, Verlauf und Prognose von
Pneumonien mit fulminantem Verlauf
Intensivmed 1995; 32: 483 - 488

- [27] J.R. Geigy AG Pharma (Hrsg.)
Wissenschaftliche Tabellen - Documenta
Geigy (7. Auflage)
Geigy (Basel) 1973

- [28] Joos W.
Zur Interpretation der Cholinesterase-Aktivität
im Serum
Mitt Dtsch Klin Chem 1984; 6: 235 - 238

- [29] Kirckpatrick C.J., Mittermayer C.
Die Rolle des Endothels beim Adulten
Respiratory Distress Syndrom (ARDS):
Gegenwart und Zukunft
Anaesth Intensivther Notfallmed 1989; 24:
261 - 269

- [30] Kirschfink M., Kovacs B., Mottaghy K.
Extracorporeal circulation: in vivo and in vitro
analysis of complement activation by
heparin-bonded surfaces
Circ Shock 1993; 40: 221 - 226

- [31] Knaus W.A.
The ongoing mystery of ARDS

Intensive Care Med 1996; 22: 517 - 518

- [32] Knoch M.
Extracorporale CO₂-Elimination: ein neues
Behandlungskonzept für Patienten mit
schwerem Lungenversagen
Wissenschaftliche Verlags-Abteilung Abbott
(Wiesbaden) 1992
- [33] Knoch M., Kölle n B., Dietrich G., Müller E.,
Mottaghy K., Lennartz H.
Progress in veno-venous long-term bypass
techniques for the treatment of ARDS.
Controlled clinical trial with the
heparin-coated bypass circuit
Int J Artif Organs 1992; 15: 103 - 108
- [34] Knoch M., Vogell H., Höltermann W., Müller
E., Lennartz H.
Messung des extravaskulären
Lungenwassers - sinnvoll zur
Verlaufsbeobachtung des ARDS?
Anaesth Intensivther Notfallmed 1990; 25:
411 - 415
- [35] Koller W., Benzer H., Duma S., Mutz N.,
Pauser G.
Ein Modell zur einheitlichen Behandlung und
Therapieauswertung beim schweren ARDS
Anästhesist 1983; 32: 576 - 581
- [36] Kolobow T., Gattinoni L., Tomlinson T.,
Pierce J.E.
An alternative to breathing
J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 261 -
266
- [37] Korn R.L., Fisher C.A., Livingston E.R.,
Stenach N., Fishman S.J., Jeevanadam V.,

Addonizia V.P.

The effect of Carmeda Bioactive Surface on human blood components during simulated extracorporeal circulation

J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 1073 - 1084

- [38] Krafft P., Friedrich P., Pernerstorfer T., Fitzgerald R.D., Koc D., Schneider H., Hammerle A.F., Steltzer H.

The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome
Intensive Care Med 1996; 22: 519 - 529

- [39] Lennartz H.
Extracorporeal lung assistance in ARDS
BICC 1994; 1: 9 - 10

- [40] Lennartz H.
Extracorporeal lung assist in ARDS: history and state of the art
Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40 (Suppl): 114 - 116

- [41] Lew P.D., Forster A., Perrin L.H., Suter S., Neidhart P., Waldvogel F., Suter P.M.
Complement activation in the adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass
Bull Eur Physiopathol Respir 1985; 21: 231 - 235

- [42] Lewandowsky K., Metz J., Deutschmann C., Preiß H., Kuhlen R., Artigas A., Falke K.J.
Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1121 - 1125

- [43] Lewandowsky K., Pappert D., Kuhlen R.,
Rossaint R., Gerlach H., Falke K.J.
Klinische Aspekte des akuten
Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS)
Anaesthesist 1996; 45: 2 - 18
- [44] Lewis F.R., Elings V.B., Hill S.L., Christensen
J.M.
The measurement of extravascular lung
water by thermalgreen dye indicator dilution
Ann NY Acad Sci 1982; 384: 394 - 410
- [45] Lewis F.R., Elings V.B., Sturm J.A.
Bedside measurement of lung water
J Surg Res 1979; 27: 250 - 261
- [46] Lott R.S., Hayton W.L.
Estimation of creatinine clearance from
serum creatinine concentrations
Drug Intell Clin Pharm 1978; 12: 140 - 6
- [47] Manert W., Haller M., Briegel J., Hummel T.,
Kilger E., Polasek J., Forst H., Peter K.
Veno-venöse extrakorporale
Membranoxygenierung (ECMO) mit
heparinbeschichtetem Bypass-System
Anaesthesist 1996; 45: 437 - 448
- [48] Matsuda T., Takemoto Y., Watanabe Y.,
Akutsu T.
Endothelial injury during extracorporeal
circulation. Role of the complement system.
ASAIO Trans 1990; 36: M 650 - 653
- [49] Milberg J.A., Davis D.R., Steinberg K.P.,
Hudson L.D.
Improved survival of patients with acute
respiratory distress syndrome (ARDS): 1983 -
1993

JAMA 1995; 273: 306 - 309

- [50] Mittmann U.
HZV-Messung durch Thermodilution **in Jesch F., Hämodynamisches Monitoring Springer (Berlin, Heidelberg, New York, Tokio) 1983**
- [51] Moat N.E., Rebuck N., Shore D.F., Evans T.W., Finn A.H.
Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circulation
Ann Thorac Surg 1993; 56: 1509 - 1514
- [52] Morel D.R., Dargent F., Bachmann M., Suter P.M., Junod A.F.
Pulmonary extraction of serotonin and propranolol in patients with ARDS
Am Rev Respir Dis 1985; 132: 479 - 484
- [53] Morgenroth K.
Das Surfactantsystem der Lunge
De Gruyter (Berlin) 1986
- [54] Morley J.J., Kushner I.
Serum C-reactive protein levels in disease
Ann N Y Acad Sci 1982; 7: 406 - 14
- [55] Müller E.
Extracorporeal respiratory support in patients with adult respiratory distress syndrome
In Arensman R.M., Cornish J.D., Extracorporeal life support
Blackwell Scientific Publications (Boston) 1990
- [56] Müller E., Konheiser M., Knoch M., Höltermann W., Lennartz H.

Komplementaktivierung bei schwerem ARDS
unter ECCO2-R-LFPPV und konventionell er
Behandlung
Anästhesist 1989; 38 (Suppl): 354

- [57] Nemes C., Niemer M., Noack G.
Datenbuch Anästhesiologie und
Intensivmedizin 3. Auflage
Fischer (Stuttgart, New York) 1985
- [58] Pappert D., Falke K.J.
Indications, modifications and technique of
ECMO with or without NO-therapy
Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40 (Suppl):
117 - 120
- [59] Parker J.C., Hernandez L.A., Peevy K.J.
Mechanisms of ventilator-induced lung injury
Crit Care Med 1993; 21: 131 - 143
- [60] Robbins R.A., Russ W.D., Rasmussen J.K.,
Clayton M.M.
Activation of the complement-system in the
adult respiratory distress syndrome
Am Rev Respir Dis 1987; 135: 651 - 658
- [61] Schlag G.
Pathophysiology of acute lung failure
Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40 (Suppl):
61 - 63
- [62] Schlag G., Voigt W.H., Redl H.
Vergleichende Morphologie des
posttraumatischen Lungenversagens
Anaesthesie Intensivtherapie Notfallmedizin
1980; 15: 315 - 339

[63]

Schulte H.D., Bircks W., Dudziak R.
Erste Erfahrung mit der
Bramson-Membranlung (zugleich Bericht
über eine erfolgreiche, klinische
Langzeitperfusion)
Thoraxchir 1972; 20: 54 - 59

- [64] Strauss M.B., Welt L.G.
Diseases of the kidney
Little u. Brown (Boston) 1971
- [65] Thomas L.
Labor und Diagnose
Medizinische Verlags Gesellschaft (Marburg)
1988
- [66] Vasiley S., Schaap R.N., Mortensen J.D.
Hospital survival rates of patients with acute
respiratory failure in modern respiratory
intensive care units: An international,
multicenter prospective survey
Chest 1995; 107: 1083 - 1088
- [67] Wendel H.P., Heller W., Gallimore M.J.,
Hoffmeister H.E.
Heparin-coated oxygenators significantly
reduce contact system activation in an in vitro
cardiopulmonary bypass model
Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5: 673 - 678
- [68] Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D., Fallat R.J.,
Bartlett R.H., Edmunds L.H., Morris A.H.,
Peirce E.C., Thomas A.N., Proctor H.J.,
Drinker P.A., Pratt P.C., Bagniewski A., Miller
R.G.
Extracorporeal membrane oxygenation in
severe acute respiratory fail ure. A
randomized prospective study
JAMA 1979; 242: 2193 - 2196

- [69] Zöfel P.
Statistik in der Praxis, 3. Aufl.
Fischer (Stuttgart, Jena) 1992
-

Kapitel 7

Inhaltsverzeichnis

7	<u>Anhang</u>
7.1	<u>Tabellenverzeichnis</u>
7.2	<u>Abbildungsverzeichnis</u>
7.3	<u>Formelverzeichnis</u>

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite	Titel der Tabelle
1.1	1	Schweregradeinteilung des ARDS nach MOREL
1.2	2	Verschiedene Auslöser eines ARDS
2.1	10	Epidemiologische Parameter
2.2	13	Parameter der Herz- und Kreislauffunktion
2.3	15	Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffaufnahme
2.4	16	Parameter zur Beurteilung der maschinellen Ventilation
3.1	22	Ursachen des ARDS in der "SCIMED-Gruppe", aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten
3.2	23	Verlauf des ARDS in der "SCIMED-Gruppe", aufgeschlüsselt nach Diagnosen
3.3	24	Ursachen des ARDS in der "MEDTRONIC-Gruppe",

		aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Patienten
3.4	25	Verlauf des ARDS in der "MEDTRONIC-Gruppe", aufgeschlüsselt nach Diagnosen
3.5	30	Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.6	32	Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge und Parameter der maschinellen Ventilation der Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.7	36	Klinisch-chemische Parameter der Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.8	39	Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der überlebenden Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.9	41	Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge und Parameter der maschinellen Ventilation der überlebenden Patienten der

		"MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.10	43	Klinisch-chemische Parameter der überlebenden Patienten der MEDTRONIC-Gruppe vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.11	46	Parameter der Herz- und Kreislauffunktion der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.12	48	Parameter der Sauerstoffaufnahme durch die Patientenlunge und Parameter der maschinellen Ventilation der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später
3.13	50	Klinisch-chemische Parameter der verstorbenen Patienten der MEDTRONIC-Gruppe vor dem Wechsel des extrakorporalen Systems sowie eine, sechs und vierundzwanzig Stunden später

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite	Titel der Abbildung
3.1	S. 26	Die Dauer der einzelnen Behandlungsabschnitte in den beiden untersuchten

		Patientengruppen
3.2	S. 31	Die Veränderungen des Oxygenierungsindex und des alveolo-arteriellen Sauerstoffquotienten nach Benzer in der "MEDTRONIC-Gruppe" nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation
3.3	S. 34	Die Veränderungen des extravaskulären Lungenwassergehaltes in der "MEDTRONIC-Gruppe" nach dem Wechsel der extrakorporalen Zirkulation
3.4	S. 51	Die Dauer der einzelnen Behandlungsabschnitte in der Gruppe der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe"
3.5	S. 53	Systemarterieller Widerstand und Arterienoldosis in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum
3.6	S. 54	Der Oxygenierungsindex in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum
3.7	S. 55	Der extravaskuläre Lungenwassergehalt in den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten der "MEDTRONIC-Gruppe" im Beobachtungszeitraum
4.1	S. 66	Überlebenswahrscheinlichkeiten in der "MEDTRONIC-Gruppe",

		aufgeschlüsselt nach Altersklassen
--	--	---------------------------------------

7.3 Formelverzeichnis

(1)	Mittlerer systemarterieller Blutdruck $AP_{MEAN} \text{ (mm Hg)} = AP_{DIA} + \frac{1}{3} \times (AP_{SYS} - AP_{DIA})$
(2)	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck $PAP_{MEAN} \text{ (mm Hg)} = PAP_{DIA} + \frac{1}{3} \times (PAP_{SYS} - PAP_{DIA})$
(3)	Herzindex $CI \text{ (l x min}^{-1} \times m^{-2}) = CO \times BSA^{-1}$
(4)	Schlagvolumenindex $SVI \text{ (l x m}^{-2}) = CI \times HR^{-1}$
(5)	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex $LVSWI \text{ (gm x m}^{-2}) = AP_{MEAN} \times CI \times HR^{-1} \times 13,6$
(6)	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex $RVSWI \text{ (gm x m}^{-2}) = PAP_{MEAN} \times CI \times HR^{-1} \times 13,6$
(7)	Systemarterieller Gefäßwiderstand $SVR \text{ (dyn x s x cm}^{-5}) = (AP_{MEAN} - CVP) \times CO^{-1} \times 80$
(8)	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand $PVR \text{ (dyn x s x cm}^{-5}) = (PAP_{MEAN} - PCWP) \times CO^{-1} \times 80$
(9)	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck $p_{A}O_2 \text{ (mm Hg)} = (\text{Barometerdruck} - 47) \times F_iO_2 - p_aCO_2$
(10)	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz $AaDO_2 \text{ (mm Hg)} = p_{A}O_2 - p_aO_2$
(11)	Oxygenierungsindex $OI \text{ (mm Hg)} = p_aO_2 \times F_iO_2^{-1}$
(12)	

	Alveolo-arterieller Sauerstoffquotient nach Benzer O_2 - Quotient = $(p_A O_2 - p_a O_2) \times p_A O_2^{-1}$
(13)	PIF- Wert nach Benzer $PIF = EEP \times \text{Atemzeitverhältnis} \times F_i O_2$

Kapitel 8

8

Lebenslauf

Name	Engel
Vorname	Thomas Christian
Geburtstag	13. April 1964 in Düsseldorf

Schulausbildung

1970 - 1974	Grundschule St. Bernhard in Bickenbach
1974 - 1982	Staatliches Gymnasium auf der Karthause in Koblenz
Juni 1982	Vorzeitige Abiturprüfung nach der zwölften Klasse

Grundwehrdienst

1982 - 1983	Grundwehrdienst
Oktober 1983	Vorzeitige Beurlaubung zum Studium

Studium

1983 - 1989	Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
Oktober 1989	Staatsexamen in Humanmedizin

Berufslaufbahn

1989 - 1991	Arzt im Praktikum an der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie des Kreiskrankenhauses Rhein-Hunsrück in Simmern
Juni 1991	Erwerb des Fachkundenachweis Rettungsdienst
1991 - 1992	Assistenzarzt an der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie des Kreiskrankenhauses Rhein-Hunsrück in Simmern
1992 - 1996	Assistenzarzt an der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg
August 1996	Ablegung der Facharztprüfung im Fach Anästhesie, seitdem Facharzt für Anästhesie an der Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität

Marburg

Marburg im Juli
1997

Kapitel 9

9 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Mainz waren die Herren Prof. Benkert, Prof. Beyermann, Prof. Borneff, Prof. Collo, Prof. Dick, Prof. Engel, Prof. Erbel, Prof. Faust, Prof. Ferlinz, Prof. Hilbinger, Prof. Hoffmann, Prof. Hohenfellner, Prof. Hommel, Prof. Hopf, Prof. Junginger, Prof. Klein, Prof. Kümmel, Prof. Kutzner, Prof. Leiderer, Prof. Löffelholz, Prof. Mayet, Prof. Meyer, Prof. Meyer zum Büschenfelde, Prof. Michaelis, Prof. Muscholl, Prof. Nover, Prof. Ohler, Prof. Prellwitz, Prof. Romer, Prof. Schuhmann, Prof. Spranger, Prof. Sorger, Prof. Thews, Prof. Vaupel, Prof. Vollrath, Prof. Weilemann

Mein akademischer Lehrer in Marburg war Herr Prof. Lennartz

Kapitel 10

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Lennartz für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. Höltermann für die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der praktischen Umsetzung und dem Personal der Intensivstation III für die Geduld bei der Durchführung der Untersuchungen.

Kapitel 11

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Die Extrakorporale Lungenunterstützung
beim fortgeschrittenen akuten
Lungenversagen:
Der Einfluß der heparinbeschichteten
extrakorporalen Zirkulation
auf den Krankheitsverlauf

im Interdisziplinären Medizinischen Zentrum, Abteilung für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von Prof. Dr. med. H. Lennartz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, im Juli 1997
